



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학박사 학위논문

형제 관계와 뇌 구조 및 연결성

**Sibling relationships and their impact on the
brain structure and connectivity**

2017 년 8 월

서울대학교 대학원

자연과학대학 협동과정 뇌과학전공

마 지 영

A thesis of the Doctor's degree

**Sibling Relationships and Their
Impact on the
Brain Structure and Connectivity**

Aug, 2017

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Jiyoung Ma

초 록

서론: 다른 역할을 지닌 타인과의 상호작용은 특히 어린 시절에, 본인뿐만 아니라 상대방의 역할을 배우고 이해하게 됨으로써 성격과 사회성의 발달과정을 돕는 것으로 알려져있다. 형제 관계는 나와 다른 역할을 지닌 타인과의 다양한 상호작용을 아주 어린 시절부터 경험할 수 있는 사회적 네트워크를 제공하므로, 형제가 있는 사람과 없는 사람의 사회성에는 차이가 있을 것이라는 주장이 제기되어 왔으며 뇌 발달에도 차이가 있을 것으로 생각된다. 그러나 현재까지는 이러한 사회성 차이에 대한 특정한 결론을 내릴 수 있는 근거가 부족하며, 뇌영상을 분석한 연구는 없었다. 이에, 본 연구는 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람의 뇌의 구조적, 기능적 차이를 다중 뇌 자기공명영상 분석을 통하여 확인하고, 이러한 뇌의 차이가 사회성을 조율하는 것으로 알려진 유전자다형성과 관련되어있는지 확인하고자 하였다. 본 연구는, 첫째이거나, 형제 수가 2명인 경우 외동과의 차이에 대한 효과크기가 유의하지 않은 것으로 보고한 선행연구를 참고로 진행하며, 본 연구를 통하여 형제 관계 유무에 따른 사회성의 차이를 조금 더 객관적인 결과에 근거하여 설명할 수 있을 것으로 기대한다.

방법: 20-30 대의 건강한 젊은 성인 남녀 125명(형제 군 75명—첫째 및 본인을 포함한 형제 수가 2명인 사람 제외, 외동 군 50명)을 대상으로 구조적, 휴지기 기능적 자기공명영상을 획득하였다. 나이, 성별, 교육연한을 포함한 인구학적 정보를 얻었고, 친사회적 경향척도(prosocial

tendencies measure, PTM), 다차원 정서적 공감척도(multi-dimensional emotional empathy scale, MDEES), 사회공급척도(social provisions scale, SPS)를 사용하여 사회적 특성과 관련된 임상적 정보를 얻었다. 관심 뇌 영역(regions of interest, ROIs)은 사회적 인지와 관련된 것으로 지속적으로 보고된 정중전두엽(medial prefrontal cortex, mPFC), 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL), 후측대상피질(posterior cingulate cortex), 편도체(amygdala)로 정하였다. 대뇌 피질의 두께 및 피질하구조물의 용적은 FreeSurfer 소프트웨어를 사용하여 측정하였으며, 휴지기 기능적 연결성은 4 개의 관심영역에 대하여, 관심 영역 간(ROI-to-ROI) 및 관심영역과 뇌 전체 voxel 간(seed-to-voxel)의 기능적 연결성에 대하여 분석하였다. 두 군 간 뇌 구조 및 기능적 연결성에 차이가 있는지 분석하였으며, 유의한 차이가 나타난 영역에 대하여 PTM, MDEES, SPS 점수와 상관관계를 분석하였다. 또한 옥시토신 수용체 유전자(OXTR)의 단일염기 유전자다형성(rs11131149)이 본 연구에서 관찰된 뇌의 구조적, 기능적 차이와 관련되어 있는지 확인하였다.

결과: 예상한 바와 같이, 이타적 친사회적 경향이 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 높게 관찰되었다($\beta = 0.25, P = 0.005$).

(1) 구조적 뇌 영상 분석 결과, 좌측 IPL의 두께가 형제 군이 외동 군에 비해 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다(Cohen's $d = 0.43, P = 0.02$). 외동 군에서 SPS 총점이 높을수록 좌측 IPL의 두께가 유의하게 두꺼웠으며($\beta = 0.37, P = 0.04$), 형제 군에서는 이러한 관계가 나타나지 않았고, SPS 총점과 그룹의 교호 효과는 유의하게 관찰되었다(P for

interaction = 0.02). 또한 *OXTR* 유전자의 G 동형접합체(homozygotes)를 가지는 형제 군에서 좌측 IPL의 두께가 가장 두껍고, 다음으로 A 유전자형 보유자(carriers)인 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 얇아지는 선형적 양상이 유의하게 관찰되었다(P for linear trend = 0.03).

(2) ROI-to-ROI 분석 결과 양측 IPL과 편도체의 연결성이 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 높게 관찰되었다(Fisher-transformed correlation coefficient = 0.07, P = 0.02). 양측 IPL과 편도체의 연결성은 전체 표본에서 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계를 가지는 것으로 나타났다(β = 0.18, P = 0.048).

(3) Seed-to-voxel 분석 결과 해마(hippocampus) 및 창백핵(pallidum)을 포함하는 군집과 mPFC의 연결성, 조가비핵(putamen)과 양측 IPL의 기능적 연결성이 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 높게 관찰되었다(mPFC-해마 및 창백핵, peak t = 4.66, Cluster size P = 0.01; IPL-조가비핵, peak t = 3.81, Cluster size P = 0.04). mPFC와 해마 및 창백핵 영역과의 기능적 연결성이 높을수록 전체 표본과 형제 군에서 이타적 친사회적 경향도 유의하게 높은 것으로 나타났다(전체 표본, β = 0.32, P < 0.001; 형제 군, β = 0.26, P = 0.03).

또한 양측 IPL과 좌측 central operculum을 포함하는 군집의 연결성도 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 강하게 나타났다(β = 0.42, Cluster size P = 0.03). 해당 기능적 연결성은 전체 표본에서 이타적 친사회적 경향과도 양의 상관관계를 가지는 것으로 관찰되었고(β = 0.19, P = 0.04), *OXTR* 유전자의 G 동형접합체를 가지는 형제 군의 기능적

연결성이 가장 강하고, A 유전자형 보유자(carriers)인 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 연결성이 약해지는 선형적 양상 또한 유의하게 관찰되었다(P for linear trend < 0.001).

한편, 형제 군에서 외동 군에 비하여 양측 IPL 과 중간 전두엽(middle frontal gyrus)를 포함하는 군집의 기능적 연결성은 유의하게 낮게 나타났으며($\beta = -0.39$, Cluster size $P = 0.004$), 해당 연결성은 MDEES 의 하위 항목인 전반적 공감 능력과 음의 상관관계를 갖는 것으로 관찰되었다($\beta = -0.29$, $P = 0.02$). 해당 연결성은 OXTR 유전자의 G 동형접합체를 가지는 형제 군에서 가장 낮고, A 유전자형 보유자(carriers)를 가진 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 강해지는 선형적 양상 또한 유의하게 관찰되었다(P for linear trend < 0.001).

결론: 본 연구는 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람의 사회적 특성의 차이와 뇌의 구조적, 기능적 차이의 연관성을 다중 뇌자기공명영상 분석기법을 활용하여 확인한 최초의 연구이다. 사회적 인지와 관련된 것으로 지속적으로 보고된 IPL 의 두께가 형제가 있는 사람에서 더 두꺼운 것으로 나타났고, 형제가 없더라도 사회적 네트워크의 질이 높은 경우 IPL 의 피질 두께가 두껍게 관찰된 점은 IPL 영역이 사회적 관계와 밀접한 관계가 있으며 형제 관계가 양질의 사회적 네트워크를 제공함을 시사한다. 하지만, 좌측 IPL 의 두께와 친사회적 경향, 공감능력의 상관관계가 유의하지 않은 것으로 나타난 점은, 사회성이 어느 한 뇌 영역에 의하여

조절되는 것이 아니라, 복잡한 네트워크가 존재하기 때문일 것으로
생각된다. 기능적 뇌영상 분석에서는 형제가 있는 사람에서 인간의 사회적
행동, 공감과 관련된 것으로 알려진 거울 신경 시스템의 기능적 연결성이
높게 나타났고, 해당 연결성이 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계를
보여, 형제 유무에 따라 나타나는 사회성의 차이가 뇌의 기능적 연결성
차이에 의해 수반되었을 잠재적 가능성을 시사한다. **OXTR** 유전자
다형성에 대하여는, **rs11131149 SNP**에 의하여 뇌의 구조적 기능적 차이가
선행연구와 같은 방향으로 나타나는 것을 확인하였으나, 형제 군 내에서
특별히 그 차이가 유의하게 나타나지는 않아, 유전자 다형성에 의한
조절이 형제 간의 상호작용과 큰 관련이 있지는 않은 것으로 조심스럽게
유추할 수 있다.

주요어: 친사회적 행동, 사회성, 공감, 외동, 형제 관계, 자기공명영상
학번: 2012-23107

목 차

초 록.....	i
목 차.....	vi
표 목록	viii
그림 목록.....	ix
서 론.....	1
1. 연구 배경 및 필요성.....	1
1.1. 사회성과 뇌	1
1.2. 형제 관계의 유무에 따른 사회적 특징 비교.....	10
1.3. 형제 간 상호작용의 특성	15
1.4. 유전자 뇌영상(genetic neuroimaging) 연구 방법.....	21
2. 본 연구의 목적 및 가설.....	28
2.1. 연구목적.....	28
2.2. 연구가설.....	29
연구 방법.....	30
1. 연구대상자.....	30
2. 인구학적 정보 및 임상 정보 수집	32
3. 뇌 자기공명영상 획득.....	37
4. 뇌 자기공명영상 전처리 및 분석	39
4.1. 구조적 뇌 자기공명영상 전처리 및 분석	39

4.2. 휴지기 기능적 뇌 자기공명영상 전처리	39
4.3. 휴지기 기능적 뇌 자기공명영상 분석	41
4.4. 관심 영역(region of interest, ROI).....	43
5. 유전자 검체 획득 및 유전자 검사	45
6. 통계 분석.....	46
결 과.....	47
1. 연구 대상군의 인구학적 및 임상적 특성	47
2. T1-강조 뇌 자기공명영상 분석 결과.....	51
3. 기능적 뇌 자기공명영상 분석 결과.....	57
3.1. ROI-to-ROI 분석 결과	57
3.2. Seed-to-voxel 분석 결과	62
고 찰.....	79
1. 연구 결과 요약.....	79
2. 좌측 하두정엽의 두께 차이	82
3. 기능적 연결성 차이에 대한 고찰	84
4. <i>OXTR</i> 유전자 다형성과 뇌 구조, 기능적 연결성의 연관성...	89
5. 연구의 장점 및 의의.....	91
6. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향.....	93
참고문헌.....	95
부 록.....	115
Abstract.....	116

표 목 록

Table 1. Neuroimaging studies of social characteristics.....	4
Table 2. Neuroimaging studies of amygdala function and empathy	7
Table 3. Studies comparing sociality between only child and children who grew up with siblings in Korean population.....	13
Table 4. Studies of the impact of sibling relationships on the emotional development	17
Table 5. Genetic studies of human social characteristics.....	24
Table 6. Internal reliability coefficient of each subscale of Prosocial Tendencies Measure (PTM)	33
Table 7. Internal reliability coefficient of each subscale of Multi- dimensional Emotional Empathy Scale (MDEES)	34
Table 8. Internal reliability coefficient of each subscale of Social Provisions Scale (SPS).....	35
Table 9. Region of interest used and various atlas used	44
Table 10. Demographic and clinical characteristics of participants.....	49
Table 11. Group differences in local cortical thickness and subcortical volume for regions of Interest	53
Table 12. Significant functional connectivity differences between sibling group and non-sibling group (seed-to-voxel analysis)	66

그림 목록

Figure 1. Number of children in Korean households (report from Statistics Korea, 2016).....	12
Figure 2. Results of cortical thickness analysis.....	54
Figure 3. Results of ROI-to-ROI functional connectivity analysis	59
Figure 4. Increased seed-based functional connectivity in a medial prefrontal cortex-seed region in sibling group	67
Figure 5. Increased seed-based functional connectivity in a bilateral inferior parietal lobule-seed region in sibling group	70
Figure 6. Decreased seed-based functional connectivity in a bilateral inferior parietal lobule-seed region in sibling group	74
Supplementary Figure 1. Partial results of seed-based functional connectivity analysis from a bilateral inferior parietal lobule- seed region (decreased).....	115

서론

1. 연구 배경 및 필요성

1.1. 사회성과 뇌

사회적 능력은 인간 관계를 유지하고 발전시키는데 중요하다. 사회적 능력은 영양분을 찾거나 보호받거나 친구와 배우자를 더 잘 만날 수 있게 해준다는 점에서 생존 및 진화에도 중요한 관련이 있는 것으로 보고되었으며(Silk et al., 2003), 사회적으로 능숙한 사람이 더 오래 건강하게 산다는 연구 결과도 있었다(Cohen, 2004). 사회적 행동과 관련된 뇌 내 메커니즘을 이해하기 위하여 영장류 및 하등 동물 모델을 대상으로 한 연구가 다수 있었으며, 인간을 대상으로는 사회적 능력의 결함이 보고된 조현병, 자폐성 장애 환자 및 건강한 사람에서 *in vivo* 뇌 영상 연구를 이용하여 사회성과 관련된 뇌의 구조적, 기능적 특성들을 밝히고자 하는 연구가 꾸준히 수행되었다(표 1).

인간의 사회적 능력 중, 다른 사람의 의도나 감정, 정신상태에 대한 이해를 바탕으로 특정 행동을 이해하는 사회적 인지(social cognition) 능력은 특히 다른 동물들에 비하여 더 복잡한 사회관계를 갖는 인간에서 나타나는 고차원적 기능으로, 사회적 행동을 하기 위한 필수적인 요소로 제시되었다(Adolphs, 2009; Green et al., 2015). 사회적 인지 능력은 자기 자신에 대한 이해뿐만 아니라 다른 사람의 의도와

동기를 인지하는 것이 어우러져 나타나는 것으로 알려져 있으며, 사회적 인지 과정에 관여하는 뇌 내 시스템으로는, 거울 뉴런 시스템(mirror neuron system), 정중전전두엽(medial prefrontal cortex), 측두두정접합(temporoparietal junction)와 후측대상피질(posterior cingulate cortex)을 포함하는 social brain network (SBN)가 보고되었다(Rizzolatti & Sinigaglia, 2016; Carrington & Bailey, 2009; Schurz et al., 2014). SBN 는 흥미롭게도 뇌의 휴지기 상태에 활성화 되는 네트워크인 디폴트 모드 네트워크 (default-mode network, DMN)와 겹치는 것으로 알려져있다(Mars et al., 2012). DMN 는 뇌가 비사회적 자극에 반응하여 활성화될 때 오히려 활성이 감소하는 특징이 있다(Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008). SBN 에 포함되는 각각의 뇌 영역이 어떠한 역할을 하는지 확실히 밝혀진 바는 없으나, 정중전전두엽, 측두두정접합, 후측대상피질은 다른 원거리의 뇌 영역과도 네트워크를 형성하는 rich node 로 진화론적 관점에서는 복잡한 사회 환경에서 살아남기 위한 네트워크로도 이해되고 있다(Mars et al., 2012).

한편, 뇌의 용적과 사회적 네트워크의 크기를 비교한 다수의 연구에서, 신피질의 두께가 증가할 수록 사회적 무리의 규모 크고(Barret et al., 2002), 편도체의 부피가 인간을 포함한 영장류에서 사회적 네트워크의 크기와 비례하는 등(Bickart et al., 2011; Barton & Aggleton, 2000; Barger et al., 2007)의 정량적 연구 결과들이 보고되었으며, 이는 인간의 사회적 행동을 설명하는 하나의 제안으로 뇌 용적이 복잡한 사회 서열과 시스템을 이해하기 위해 커지는

방향으로 진화했을 것이라는 **social brain hypothesis** (Dunbar, 1998)라 일컫는 가설을 뒷받침 한다. **Social brain hypothesis** 를 뒷받침하는 선행 연구에서 특히 편도체는 사회적 신호를 처리하는데 중요한 역할을 하여 사회 기능의 중추로 제시되었다(Bickart et al., 2011). 한편 우리나라 성인을 대상으로 편도체의 구조와 공감지수의 연관성을 분석한 연구에서는, 우측 편도체의 측기저핵영역이 여성에서 공감지수와 유의미한 부적 관계가 있다고 보고하였고(조한별, 2014), 자폐 스펙트럼 장애 환자에서의 구조적, 기능적 이상 또한 꾸준히 보고되었다(Baron-Cohen et al., 2000; Kim et al., 2010; von dem Hagen et al., 2013). 편도체와 정중전전두엽의 기능적 연결성은 정상 성인에서도 감정 조절과도 관련된 것으로 나타나(Banks et al., 2007), 현재까지 분명히 밝혀지지는 않았으나, 감정 처리, 공감 능력에 있어 편도체가 특정한 역할을 할 것으로 생각된다. 편도체와 사회적 특성의 관계를 보고한 뇌영상 연구는 표 2 에 따로 정리하였다.

Table 1. Neuroimaging studies of social characteristics (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Imaging modalities	Brain regions	Results
<i>Healthy volunteers</i>				
Decety J (2004)	Healthy volunteers (N=12)	fMRI	orbitofrontal cortex, IPL, mPFC	The orbitofrontal cortex were associated with cooperation. IPL and mPFC were associated with competition.
Schulte-Ruther M (2007)	Heathy volunteers (N=26)	fMRI	mPFC, STS, IFG, IPL	Neural activity in the subset of mPFC, bilateral IFG, STS, temporal poles, and the right cerebellum was significantly correlated with empathic abilities. TPJ engages in inferring goals, intentions, and desires of other people.
Van Overwalle F (2009) ^a	200 fMRI studies	fMRI	TPJ, mPFC	mPFC engages in Inferring more enduring dispositions of others and the self, or interpersonal norms and scripts. Both self- and other judgments were associated with activity in mPFC, TPJ and PCC. Dorsal mPFC, bilateral TPJ and cuneus were activated by other-related judgments relative to nonmentalizing judgments,
Denny BT (2012) ^a	107 published reports (N = 307)	fMRI	mPFC, TPJ, PCC	
Powell J (2012)	Healthy adults (N=40)	Structure MRI	Orbital PFC	Orbital PFC volume was correlated with the size of subjects' social networks.

Table 1. Neuroimaging studies of social characteristics (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Imaging modalities	Brain regions	Results
Molesworth T (2015)	Healthy adult (N=155)	DTI	Corpus callosum	Positive correlation between fractional anisotropy (FA) in anterior corpus callosum and social network diversity.
Wiesmann CG (2017)	Normally developing 3- and 4-year-old children (N=43)	DTI	TPJ, Precuneus, mPFC, IFG	Association of false belief understanding and age-related changes in local WM structure in TPJ, the precuneus and mPFC, and with increased dorsal white matter connectivity between TPJ and IFG.
<i>Patients with autism spectrum disorders or schizophrenia</i>				
Hadjikhani N (2006)	ASD (N=14) Healthy control (N=14)	Structural MRI	IFG, IPC, STS	↓ Cortical thickness of MNS in ASD. Correlation of cortical thinning of the MNS and ASD symptom severity.
Cherkassky VL (2006)	Autism (N=57) Healthy control (N=57)	fMRI	PCC, VACC, Precuneus, Paracentral lobule, mPFC, IPC, PHG, insula	Loosely connected anterior-posterior connections in autism compared to controls
von dem Hagen (2013)	ASD (N=15) Control (N=24)	fMRI	Insula, Amygdala	↓ Functional connectivity within the DMN in ASD ↓ Connectivity between the insula and amygdala in ASD

Table 1. Neuroimaging studies of social characteristics (continued from the previous page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Imaging modalities	Brain regions	Results
Radeloff D (2014)	ASD (N=34) Schizophrenia (N=21) TD (N=26)	structural MRI	Global and local (amygdala, insula, anterior mPFC) gray matter and white matter	<p>↓ GM volume in the amygdala, insula, anterior mPFC in ASD compared to TD</p> <p>↓ GM volume in the left insula in ASD compared to patients with schizophrenia</p> <p>Positive correlation of mentalizing ability and left amygdala volume in ASD</p> <p>Positive correlation of hallucinatory behavior and insula volume in schizophrenia</p>
<i>Patients with other psychiatric disorders</i>				
Liao W (2010)	SAD patients (N=20) controls (N=20)	fMRI	mPFC, lateral PFC, parietal, occipital area	Correlation of disease severity and FC in mPFC and lateral prefrontal cortex, parietal and occipital regions.
Gentili C (2009)	Social Phobia (N=8) Healthy control (N=7)	fMRI	PCC, precuneus	↓ Activation in the precuneus and PCC during face perception task conditions in social phobia patients.

^aMeta-analysis.

Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; PCC, posterior cingulate cortex; mPFC, medial prefrontal cortex; STS, superior temporal sulcus; IFG, inferior frontal gyrus; IPC, inferior parietal cortex; TPJ, temporoparietal junction; PFC, prefrontal cortex; DTI, diffusion tensor imaging; TBSS, Tract-based spatial statistics; WM, white matter; ASD, autism spectrum disorders; TD, typically developed control; GM, gray matter; MRI, magnetic resonance imaging; MNS, mirror neuron system; VACC, ventral anterior cingulate cortex; PHG, parahippocampal gyrus; DMN, default mode network; SAD, social anxiety disorders; FC, functional connectivity.

Table 2. Neuroimaging studies of amygdala function and empathy (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Imaging modalities	Results
<i>Healthy volunteers</i>			
Bickart KC (2011)	Healthy volunteers (58)	Structural MRI	Amygdala volume correlates with the size and complexity of social networks in adult humans.
Cho HB (2014)	Healthy volunteers (97)	Structural MRI	A negative correlation was found between the D scores and the cluster located at the basolateral subregion of the amygdala in women.
<i>Patients with autism spectrum disorders</i>			
Greimel E (2013)	ASD Healthy control (98)	Structural MRI	↓ GM volumes in amygdala in adults ASD compared to the healthy control.
Dziobek I (2010)	Adults with ASC Healthy control (56)	Structural MRI	Amygdala volume was negatively correlated with the local thickness in fusiform gyrus in the group with ASC.
Pierce K (2001)	ASD Healthy control (15)	fMRI	↓ Activation in the inferior occipital gyrus, superior temporal sulcus and amygdala in ASD
		Structural MRI	↓ Mean amygdalar volume in ASD as compared with normals.
Schumann CM (2009)	Toddlers with ASD Toddlers with TP (80)	Structural MRI	↑ Amygdala in toddlers who later received a confirmed ASD compared with TD. Amygdala size in ASD correlated with the severity of their social and communication impairments.

Table 2. Neuroimaging studies of amygdala function and empathy (continued from the previous page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Imaging modalities	Results
Kim JE (2010)	ASD (31) TD (20)	Structural MRI	<p>↑ Amygdala in ASD relative to the TD.</p> <p>↑ Laterobasal amygdalar subregions in ASD relative to TD.</p> <p>Enlargement of laterobasal subregions was correlated with lower levels of social and communication functioning.</p>
Rojas DC (2004)	Adults with AD Parents of children with AD Comparison subjects (49)	Structural MRI	The left amygdala was smaller in the adults with AD, relative to the other two groups.
<i>Patients with other psychiatric disorders</i>			
Marsh AA (2013)	Youths with psychopathic traits Healthy control (35)	fMRI	↓ Amygdala activity in youths with psychopathic traits. Reductions in amygdala activity particularly occurred when the injury was perceived as occurring to another.
Yang Y (2009)	Psychopathy Healthy control (59)	Structural MRI	↓ Bilateral amygdala volume in individuals with psychopathy compared with controls. Reduced amygdala volumes are correlated with increased total and facet psychopathy scores.

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional magnetic resonance imaging; ASD, autism spectrum disorders; D score, discrepancy between standardized the empathy quotient and the systemizing quotient; GM, gray matter; ASC, autism spectrum conditions; TD, typically developed control ; AD, autism disorders.

1.2. 형제 관계의 유무에 따른 사회적 특징 비교

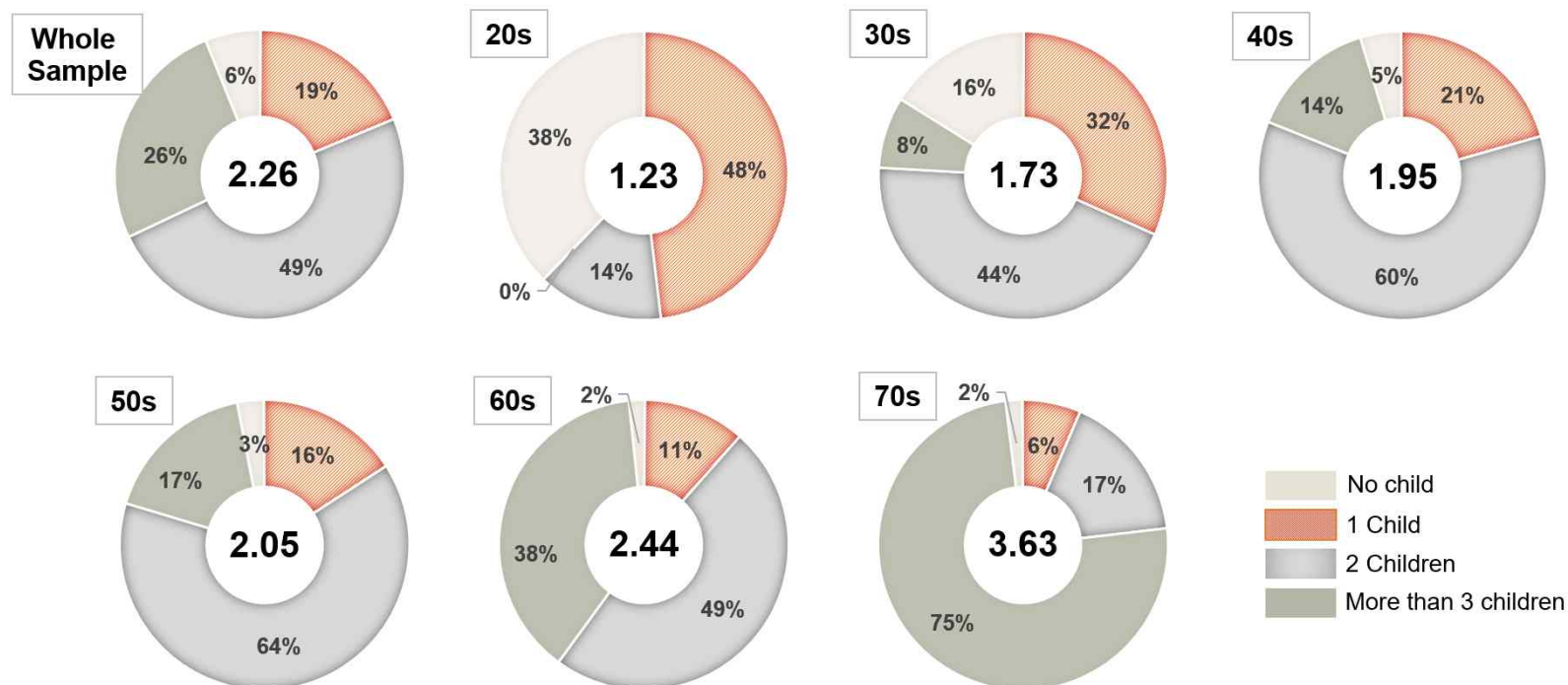
형제가 없는 아이에 대한 연구는 1900년대 초반 심리학자 아들러(Adler)가 형제의 서열을 통해 성격 발달을 설명한 것에서 출발한다. 아들러는 외동인 아이의 경우 부모의 과잉보호, 잘못된 양육방식으로 인하여 응석받이로 성장할 것이라고 주장하였다(Adler, 1930). 이후 체계적인 연구 방법론을 통해 아들러의 주장을 검증하려는 시도가 있었고, 일치하지 않는 여러 연구 결과들이 있었다(Rohrer et al., 2015; Black et al., 2016). 비교적 최근에 보고된 Falbo (2012)의 메타 분석에서는 외동인 아이와 형제가 있는 아이의 사회성 차이는 통계적으로 유의하지 않으며, 외동 아이에서 부정적 발달 양상이 관찰된다면, 이는 다른 이유가 아니라 부모와의 관계가 좋지 않은 것 때문에 야기될 가능성이 있다고 결론지었다. 또한 외동인 아이와, 첫째 또는 형제가 2명인 아이의 사회적 특징의 차이를 비교할 시에는 그 효과크기는 유의하지 않은 것으로 보고하였고, 여러 연구에서 나타나는 상반된 결과들에 대해서는 연구대상의 인구학적 특성과 성인이 되는 과정(maturational effect)에 의하여 차이가 있을 수 있음을 언급하였다.

우리나라의 경우, 외동 아이의 성격과 사회성 발달에 대한 사회적 관심이 높으며 관련된 연구도 일부 있었고(표 3) 성인에 대한 연구는 없으며, 소아청소년기를 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 하지만 여러 연구의 결론 한 곳으로 수렴하지 않았다. 중국에서 산아제한 정책에 의해 아이를 한 명만 낳는 가정이 많아짐에 따라 외동 아이의 특성에 대한 연구 결과가 다수 발표되었는데, 우리나라와

마찬가지로 일관성이 관찰되지 않았다(Jiao et al., 1986; Falbo & Poston, 1993).

가장 최근에 발표된 통계청의 2015 년 출산통계에 따르면 우리나라의 2015 년 합계출산율(여성 한 명이 평생 낳을 것으로 예상되는 평균 출생아 수, total fertility rate)은 1.24 명이었고, 2000 년 이후로는 1.3 명 미만을 유지하였으며, 20 세 이상 49 세 미만 가정에서 평균 자녀수가 2 명이 채 되지 않아(2015 년 가족실태조사 통계, 통계청)(그림 1), 형제가 없거나, 유아기를 형제 없이 보내는 경우가 최근 증가한 것으로 유추할 수 있다. 사회적 관심을 고려하여 우리나라 인구를 대상으로 외동인 아이와 형제가 있는 아이의 성격 및 사회성 발달 차이에 관한 메타 분석 연구가 필요할 것으로 생각되며, 본 연구와 같이 심리적, 행동적 특성의 차이를 뇌의 구조적 혹은 기능적 차이 등의 생물학적 근거를 들어 설명할 수 있는 연구의 필요성과 중요성이 대두한 것으로 생각된다.

Figure 1. Number of children in Korean households (report from Statistics Korea, 2016)



Number of children in Korean households including respondents separated, divorced, or bereaved. "Whole Sample" covers respondents younger than the age of 20. Values in the center of the circle represent the average number of children in each sample. All values are from the 2015 Korean family survey report conducted by government of South Korea (Statistics Korea, 2016).

Table 3. Studies comparing sociality between only child and children who grew up with siblings in Korean population (continued on the next page)

Authors (Year)	Subject	N	Results
Song NL, Park SY (1993)	Kindergarteners, elementary school children, middle school and high school students	360	"The differences in social and cognitive competence between only children and sibling children varied by age of the child."
Kim BT (1998)	5-7 years children	87 only children 87 sibling children	1. ↑ Sociability in sibling children rather than only children 2. No significant difference in the self-esteem between the only children and sibling children
Do HS (2002)	5th grade elementary school children	37 victimized 37 nonvictimized	1. Onlies were more likely to be victimized than non-onlies. 2. Maternal employment and education level of parents were not related to peer victimization.
Kim MG (2002)	Children	100 only children 100 sibling children	1. In the comparison of social activator, hypersensitiveness had no significant difference but reassurance, egocentricness cooperativeness showed higher degree at the only child. 2. There was no remarkable difference in social competence but major effect showed significant difference statistically. Both sexes showed higher social competence than femininity and non-differentiation group.
Yeo TC, Jang JH (2005)	4th, 5th and 6th grade elementary school children	449	The only child experienced oral maltreatment more than the other children who had brother(s) and this showed a meaningful difference.

Table 3. Studies comparing sociality between only child and children who grew up with siblings in Korean population (continued from the previous page)

Authors (Year)	Subject	N	Results
Bae YM (2014)	3-5 years preschool children	162	1. ↓ Depressive symptoms in the children with two siblings than the children with no siblings 2. ↓ Depressive symptoms in the last born children than the first-born children
Nam SG (2015)	5 years preschool children	162	1. ↑ EQ and self-regulation in the children with siblings than single children 2. ↑ Prosocial behaviors in children with siblings, but did not display a statistically significant difference

1.3. 형제 간 상호작용의 특성

형제 관계는 특히 아주 어린 시절부터 다른 역할을 지닌 타인과의 상호작용을 경험할 수 있는 네트워크를 제공하는 것이 큰 특징이다(Dunn, 1983). 형제 간의 상호과정은 본인 뿐만 아니라 상대방의 역할을 배우고 이해하게 됨으로써 친사회적 행동을 포함한 긍정적인 사회인지적 발달(social-cognitive development)을 유도하는 것으로 보고되었다(Bronfenbrenner, 1979; Brody, 1998; Branje et al., 2004; Furman & Buhrmester, 1992; Dunn, 1983; Dunn & Munn, 1986). 특히 손아래 형제의 경우, 타인의 관점을 수용하고(perspective taking), 감정을 이해하며, 협상하고, 설득하고, 문제를 해결하는 능력이 발달하는 등, 형제 간 상호작용이 사회인지적 발달에 있어 중요한 요소로 제시되었다(Dunn, 1983).

청소년기에는 유아기에 비하여 형제 관계가 조금 더 평등해지고, 대칭적으로 변하게 되며(Furman & Buhrmester, 1992), 형제 간의 친밀감은 증가하고, 형제 간 통제하려는 경향은 감소하는 것으로 보고되었다(Updegraff et al., 2002). 형제로부터 인식하는 지지(perceived support)는 만 12 세부터 17 세까지 안정적이며(Scholte et al., 2001), 청소년기에도 형제관계가 친사회적 행동, 공감 능력을 포함한 긍정적 발달에 영향을 주는 것으로 보고되었다(Brody et al., 2003; Whiteman et al., 2007; Tucker et al., 1999).

형제 관계는 서로에게 지지와 의지할 수 있는 관계인 동시에 갈등과 경쟁이 존재하는 관계로(Branje et al., 2004; Furman & Buhrmester, 1985), 형제 간 나타나는 갈등도, 갈등을 해결하는 과정을

통해 타인의 감정과 신념을 받아들이고 이해하는 능력이 발달할 수 있으며, 갈등을 통해 감정을 표현하고 의사소통 할 수 있는 기회를 가진다는 면에서 부정적인 것만으로 해석하지는 않는다(Erikson, 1968; Hetherington, 1988). 형제 관계에서 발생하는 다양한 상호작용과 사회성의 발달에 미치는 영향을 보고한 선행 연구는 표 4에 정리하였다. Brody 와 Gene (2004)의 연구 및 Mchale (2012)의 연구에서 제시된 개념에 따라 직접적인 영향과, 간접적인 영향을 구분하였다. 직접적인 영향은 형제간 직접적으로 부딪히며 발생하는 영향을 의미하며, 간접적인 영향은 한 아이가 부모에게 영향을 주고, 이에 따라 부모가 다른 아이를 대하는 데에 영향을 끼침으로써 발생하는 영향을 의미한다.

Table 4. Studies of the impact of sibling relationships on the emotional development (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Age	Effects
<i>Direct effect</i>			
Azmitia M (1993)	64 triad participants	7 yrs (kindergartner or first grader), 9 yrs (their older sibling), 9 yrs (friend of the older sibling)	- Young children were more likely to observe, imitate, and consult their older siblings than their older peers, and older siblings were more likely than older peers to provide them with guidance spontaneously. - Older siblings provided more explanations and positive feedback and gave learners more control of the task than older.
McCoy JK (1994)	Children (N=70), their older siblings, and their parents	7 yrs (younger siblings)	- Positive association between sibling relationship and best friendship quality - Children in involved sibling relationships (moderate levels of conflict and warm) showed better adjustment than did children in conflictual relationships (high levels of conflict, and low levels of warmth).
Stormshak EA (1996)	Aggressive children (N=53), their mothers, and their siblings	6 - 8 yrs	- Some sibling relationships may foster the development of social skills in addition to providing emotional support, which may enhance adjustment at school.

Table 4. Studies of the impact of sibling relationships on the emotional development (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Age	Effects
Buhrmester D (1990)	106 third graders,	8.4 yrs,	Relationships were rated as progressively more egalitarian across the 4 grade groups, with adolescents reporting less dominance and nurturance by their older siblings than younger participants. Adolescents also reported less companionship, intimacy, and affection with siblings than younger participants reported.
	112 sixth graders,	11.4 yrs,	
	85 ninth graders,	14.4 yrs,	
	60 twelfth graders	17.5 yrs	
Tucker CJ (1999)	199 sibling dyads	11 yrs (older) 8 yrs (younger)	Older siblings have been found to enhance younger siblings' empathy.
Updegraff KA (2000)	159 firstborn- secondborn	14.9 yrs	Sisters may learn control tactics from their brothers that they apply in their friendships; boys, however, were less likely to model the emotional intimacy that characterized their sisters' experiences with friends.
	adolescent sibling pairs and a close friend of each sibling (N = 636)	(first-borns), 12.4 yrs (second-borns)	
	179 firstborn- secondborn	15 yrs (first-borns),	
Updegraff KA (2002)	adolescent sibling pairs (N = 358)	12.5 yrs (second-borns)	First-borns reported more intimacy with friends than with siblings and more control with siblings than with friends. But second-borns reported more sibling intimacy with decreasing friendship intimacy.

Table 4. Studies of the impact of sibling relationships on the emotional development (continued on the next page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Age	Effects
Branje SJ (2004)	Dutch families with 2 adolescent children (N=285)	14.5 yrs (older adolscents), 12.4 yrs (younger adolescents)	<ul style="list-style-type: none"> - Support perceived from a sibling is mostly negatively related to externalizing problems; sibling problem behavior is strongly related to internalizing problems. - Differential developmental trajectories of adolescents' adjustment are associated with siblings' support and problem behavior.
<i>Indirect effect</i>			
Kowal A (2002)	135 children and their older siblings	11.7 yrs	<ul style="list-style-type: none"> - Children and adolescents who perceive differential treatment as unfair experience low levels of self-worth and have high levels of behavior problems.
Whiteman SD (2003)	<ul style="list-style-type: none"> - 192 families with two adolescent-age siblings - 200 families with two siblings in middle childhood 	<ul style="list-style-type: none"> - first-born sibling in the 8th, 9th, or 10th grade - first-born sibling in the fourth or fifth grade 	<ul style="list-style-type: none"> - Parents exhibit more effective parenting behaviors, including lower conflict and higher levels of warmth and parental knowledge, with second-born than with first-born adolescents.

Table 4. Studies of the impact of sibling relationships on the emotional development (continued from the previous page)

1st Author (Year)	Subject (N)	Age	Effects
Brody GH (2003)	152 rural African American families	11.7 yrs (older siblings), 9.2 yrs (younger siblings)	<ul style="list-style-type: none"> - Academically and socially competent older siblings contributed to an increase in their mothers' self-esteem and a decrease in their mothers' depressive symptoms. - Positive changes in mothers' psychological functioning forecast their use of adjustment-promoting parenting practices with younger siblings. - Over time, these practices forecast high levels of self-control and low levels of behavior problems and depressive symptoms in the younger siblings.
Shanahan L (2008)	201 families	11.8 yrs (first-borns), 9.2 yrs (second-borns)	<ul style="list-style-type: none"> - Differential treatment, such as in privileges, discipline, and parent-child conflict and affection, are linked to less positive sibling relationships. - Youth whose parent-child relationships decreased in warmth relative to those of their sibling reported increases in depressive symptoms and decreases in sibling warmth.

Abbreviations: yrs, years.

1.4. 유전자 뇌영상(genetic neuroimaging) 연구 방법

인간 개개인에서 다르게 나타나는 다양한 특성을 유전적 차이로 설명하는 개념 중 하나로 단일염기 유전자 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 있다. 뇌과학 연구에서도 뇌의 구조적 또는 기능적 차이를 유전자 다형성과 연계하여 보다 정량적으로 표현형을 설명하고, 기저의 메커니즘을 이해하기 위한 유전자 뇌영상(genetic neuroimaging or imaging genetics) 연구 방법이 대두하였다.

특히 사회적 특성을 조절하는 인자로는, 옥시토신 시스템(oxytocinergic system)이 뇌 내 메커니즘을 조절함으로써 사회적 특징을 간접적으로 조절하는 것으로 제시되었다(Fineberg & Ross, 2017). 옥시토신은 시상하부에서 생성되어 뇌하수체 후엽에 저장되어 편도체(amygdala), 해마(hippocampus), 선조체(striatum), 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus) 등의 뇌 영역으로 직접 분비되기도 하고, 혈관으로 분비된다(Insel, 2003; Marlin & Froemke, 2016). 옥시토신이 인간의 사회적 특징을 간접적으로 조절하는 메커니즘에 대하여, Fineberg (2017) 논문에서는 세가지 가능성을 소개하고 있다: (1) 후각 신경구(olfactory bulb), 청각피질(auditory cortex)등의 감각시스템 및 해마와 대뇌 피질간의 흥분/억제 신호의 균형(balance)을 조절: 대뇌 피질에서의 top-down signal을 향상시켜 전체적인 억제의 tone을 증가시킴으로써 사회적 정보 신호의 SNR(signal to ratio)가 증가됨(Marlin & Froemke, 2016; Oettl et al., 2016). 이는 사회적 정보를 학습(learning)하고 상기(recall)하는 데에

중요하며 신경발달에도 중요함; (2) 변연계 회로를 조절: 뇌하수체의 세포에서 생성된 옥시토신은 편도체에 존재하는 GABA (gamma-aminobutyric acid)성 억제성 신경세포로 전달되어, 편도체에서 뇌줄기(brain stem)로 전달되는 신호의 세기를 감소시킴. 이와 같이 옥시토신은 편도체를 조율함으로써 부정적이고 위협적인 사회적 신호에 대한 주의를 감소시키고 사회적 학습을 촉진시킴[단, 이 결과는 성별 및 정신병리(psychopathology)에 특이적인 것으로 보임(Herpertz & Bertsch, 2015)]; (3) 사회적 상호작용으로부터 일어나는 학습 조절의 중추: 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus)에서 측위 신경핵(nucleus accumbens)의 옥시토신과 세로토닌 회로간 복잡한 상호작용이 있을 것으로 여겨짐.

사회적 특성 조율과 관련하여 잘 알려진 기능 외에도, 옥시토신은 뇌 발생 단계에서 줄기세포가 피질세포로 분화하는 과정을 도움으로써 신피질(neocortex)의 대뇌화(encephalization)과정에 관여하는 것으로 알려져 있으며(Gutkowska & Jankowski, 2012), 성인에서는 예정세포사(programmed cell death)를 줄이고 신경발생(neurogenesis)를 촉진하는 것으로도 보고되었다(Leuner et al., 2012).

옥시토신은 진화적으로 잘 보존된 신경펩티드(neuropeptide)이므로, 옥시토신의 수용체의 유전자 다형성이 개인의 사회적 인지와 관련된 특성을 조율할 것으로 판단된다(Carter, 2014; Ebstein et al., 2012; Meyer-Lindenberg et al. 2011). 옥시토신 수용체의 뇌 내 분포, 옥시토신 수용체

유전자(*OXTR*)가 어떻게 사회적 인지와 관련된 기능을 수행하는지 등에 대해서는 아직 정확히 밝혀지지 않았으나, Mizumoto (1997)의 연구에 따르면 옥시토신 수용체 유전자의 세번째 인트론(intron) 영역이 해당 유전자의 메틸화(methylation)를 전사단계에서 조절하는 부위일 것으로 제시되고 있다. 해당 인트론 부위에 위치하는 SNP로는 rs2254298, rs11131149, rs237897, rs237899 등이 있으며 자폐 스펙트럼 장애 및 다른 사회적 인지 기능에 결함이 있는 환자 대상의 선행연구를 통해 이들 유전자 다형성에 따른 사회적 인지의 특징이 보고되었다(표 5).

Table 5. Genetic studies of human social characteristics (continued on the next page)

1st Author (Year)	N	Gene	Social (neural) measure	Effect of genetic variation
<i>Oxytocin receptor gene (OXTR)</i>				
Jacob S (2007)	57	rs2254298 (G>A)	Autistic disorder	Significant association was detected at rs2254298 but not rs53576
Israel S (2009)	203 students 98 female	rs1042778 (G>T) rs2268490 (C>T) rs237887 (G>A)	Altruistic behavior	Three htSNPs across the gene region showed significant association with both of the two games (DG and SVO). The most significant association was observed with rs1042778
Rodrigues SM (2009)	192	rs53576 (G>A)	Empathy, Stress reactivity	↓ Empathy in the "Reading the Mind" in the eyes test
Inoue H (2010)	208	rs2254298 (A>G)	Regional brain volume	↑ L/R amygdala
Liu X (2010)	722	rs2254298 (A>G) rs237887 (A>G) rs2268491 (C>T) rs2268495 (A>G)	Autism spectrum disorder	Significant differences were observed in allelic frequencies of four SNPs, including rs2254298 between patients and controls
Tost H (2010)	212 228	rs53576 (A>G)	Regional GM volume Negative facial emotion processing	↑ R amygdala (male only) ↓ R hypothalamus (male only) ↓ L amygdala activity

Table 5. Genetic studies of human social characteristics (continued on the next page)

1st Author (Year)	N	Gene	Social (neural) measure	Effect of genetic variation
Kawamura Y (2010)	493	rs11131149 (G>A) rs2243370 (G>A) rs2243369 (G>A) rs13316193 (T>C) rs2254298 (G>A) rs2268493 (T>C) rs2268491 (C>T)	Affective temperaments	The depressive temperament was significantly associated with the most frequent haplotype GGGTGTC (rs11131149/rs2243370/rs2243369/rs13316193/rs2254298/rs2268493/rs2268491)
Yamasue H (2011)	206	rs2254298 (A>G)	Regional GM volume	↓ R dorsomedial anterior cingulate cortex ↓ R hypothalamus (female only)
Furman DJ (2011)	51	rs2254298 (A>G)	Regional brain volume Regional gray matter volume	↑ L/R amygdala ↑ L posterior brainstem ↓ L dorsomedial anterior cingulate cortex
Skuse DH (2014)	198 families	rs237887 (A>G)	Social recognition	A common SNP in the oxytocin receptor (rs237887) was strongly associated with recognition memory in combined probands, parents, and siblings after correction for multiple comparisons

Table 5. Genetic studies of human social characteristics (continued on the next page)

1st Author (Year)	N	Gene	Social (neural) measure	Effect of genetic variation
Wu N (2015)	87 children	rs53576 (G>A)	Theory of mind and prosocial behavior	<i>OXTR</i> rs53576 was related to individual differences in ToM and was associated with prosocial behavior
Wade M (2014)	350 children	rs11131149 (G>A)	Cognitive and socio-emotional functioning	Major allele related to higher social cognition, and the minor (risk) allele associated with lower social cognition.
Loth E (2014)	1,445 adolescents	rsr237915 (T>C)	Ventral striatum (VS) activity	Adolescents with minor CC-genotype had significantly lower VS activity than CT/TT-carriers. <i>OXTR</i> rs2268498CC carriers and <i>OXTR</i> rs53576AA carriers displayed higher empathic accuracy.
Laursen HR (2014)	50 women	rs2268498 (C>T) rs53576 (A>G)	Empathy Superior temporal sulcus activity	Among <i>OXTR</i> rs2268498CC homozygous subjects, empathic accuracy correlated with stronger superior temporal sulcus response to others' pain.
Wade M (2015)	301 children	rs11131149 (G>A)	Theory of mind	Major allele were associated with higher ToM as a function of increasing cognitive sensitivity. A sizeable 26% of the variability in ToM was accounted for by this interaction.

Table 5. Genetic studies of human social characteristics (continued from the previous page)

1st Author (Year)	N	Gene	Social (neural) measure	Effect of genetic variation
<i>Arginine vasopressin receptor gene</i>				
Meyer-Lindenberg A (2009)	121	RS1 320 bp RS3 334 bp (<i>AVPR1A</i>)	Negative facial emotion processing	↓ L amygdala activity ↑ L amygdala activity
Yirmiya N (2006)	116 families	Three intronic microsatellite (<i>AVPR1A</i>)	Autism spectrum disorder	Associated with VABS scores, ADI-R and the ADOS-G diagnoses of autistic disorder versus pervasive developmental disorder-not otherwise specified (PDD-NOS).
Dempster EL (2007)	382 nuclear families	rs35369693 (<i>AVPR1b</i>) (G>C) rs33985287 (<i>AVPR1b</i>) (A>G)	Childhood-onset mood disorders	Associated with childhood-onset mood disorders individually (Lys65Asn causes an amino acid change in an intracellular protein domain).

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; DG, dictator game; SVO, social values orientation; L, Left; R, Right; GM, gray matter; ToM, theory of mind; *AVPR1A*, arginine vasopressin V1a receptor gene; *AVPR1B*, arginine vasopressin V1b receptor gene; VABS, Vineland Adaptive Behavior Scale; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS-G, Autism Diagnostic Observation Scale-Generic; PDD-NOS, pervasive developmental disorder-not otherwise specified.

2. 본 연구의 목적 및 가설

2.1. 연구목적

자기 자신에 대한 이해를 바탕으로, 다른 사람의 의도와 동기를 인지하는 복잡한 과정을 통틀어 "사회적 인지(social cognition)"라고 하며, 사회적 인지 능력은 다른 사람의 역할을 취해보고, 다른 사람의 입장에 처해보는 행동을 통해 어린 아이 때부터 발달되는 것으로 알려져 있다(Selman & Demorest, 1984). 형제가 있는 경우 유아기에 형제간 상호작용 통하여 형제가 없는 외동아이에 비해 보다 풍부한 사회관계에서 다양한 역할과 사회적 상호작용을 경험할 수 있으며, 이는 정서 인식 및 조절과 통제, 공감과 감정이입 등의 대인 관계 능력 발달과 관련되어 있는 것으로 보고되었다. 특히 손아래 형제의 경우 출생과 동시에 유아기부터 형제간 상호작용을 경험하게 되며, 청소년기에도 형제로부터 안정적인 지지(support)를 느끼는 것으로 알려져 있다(Scholte et al., 2001). 선행 연구를 참고하였을 때, 소아청소년기는 뇌 발달에서도 중요한 시기인 만큼, 형제 관계의 유무에 따라 뇌의 구조적, 기능적 연결성에 차이가 있을 것으로 예상되나, 현재까지 뇌영상 등의 객관적인 결과를 바탕으로 사회성의 차이를 설명한 연구는 없었다. 이에, 본 연구는 다중 뇌자기공명영상 분석기법을 사용하여, 형제 관계 유무에 따른 뇌의 구조적, 기능적 차이를 규명하고, 이러한 뇌의 구조적, 기능적 차이가 사회성과 관련된 유전자 다형성과도 관련되어있는지 밝혀, 형제 관계 유무에 따라 관찰되는 사회적 특성의 차이를 보다 객관적인 근거를 들어 설명하고자 한다.

2.2. 연구가설

(1) 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람의 사회적 특성에 차이가 있을 것이다.

(2) 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람은 사회적 인지와 관련된 것으로 알려진 관심 뇌 영역의 구조적 특성에 차이가 있을 것이다.

(3) 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람은 사회적 인지와 관련된 것으로 알려진 기능적 연결성에 차이가 있을 것이다.

(4) 상기의 뇌의 구조적, 기능적 차이는 형제가 있는 군과 형제가 없는 군에서 나타나는 사회적 특성의 차이를 설명할 수 있을 것이다.

(5) 상기의 뇌의 구조적, 기능적 차이는 사회성과 관련된 유전자 다형성과도 관련되어 있을 것이다.

연구 방법

1. 연구대상자

본 연구는 건강한 성인남녀를 대상으로 진행한 타 연구에서 연구 데이터의 이차적 사용에 동의한 20-30 대의 젊은 성인 남녀 연구대상자를 대상으로 하였다. 연구참여의 제외 기준은 다음과 같았다: (1) 신경학적 이상이나 뇌 영상에 영향을 줄 수 있는 신체질환이 있는 사람; (2) 구조화된 정신과적 면담을 실시한 결과, 1 축 정신장애가 있는 사람; (3) 뇌 자기공명영상 촬영에 부적합한 사람; (4) 연구 참여 기간 중 임신을 계획하고 있거나 현재 임신 중 혹은 수유 중인 사람. 연구 참여의 제외 기준에 해당하지 않고 연구 참여에 자발적으로 서면 동의한 연구대상자를 대상으로 연구 과정이 진행되었다. 본 연구는 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다.

건강한 성인 남녀 연구참여자는 형제의 성별에 관계 없이 형제관계의 유무에 따라, "형제 군"과 "외동 군"으로 나뉘었고, 선행 연구에서 형제가 있는 아이와 외동인 아이의 행동적, 성격적 특성을 메타 분석한 결과, 형제 수가 두 명이거나, 첫째인 경우를 외동인 경우와 비교하였을 때 효과크기에 유의한 차이가 없다는 보고가 있었으므로(Falbo, 2012), 형제 관계의 상호작용을 통한 뇌 및 사회성의 차이를 제한된 표본에서 효과적으로 분석하기 위하여 첫째이거나 본인을 포함한 총 형제 수가 2 명인 사람은 연구대상에

포함하지 않았다. 함께 거주한 경험이 없는 이복형제(half sibling)가 있는 사람은 외동 군에 포함하였다. 최종적으로, 형제가 있는 "형제 군" 75 명, "외동 군" 50 명을 대상으로 연구를 진행하였다.

2. 인구학적 정보 및 임상 정보 수집

연구 대상자의 나이, 성별, 교육연한, 형제 수의 인구학적 정보를 수집하였으며, 사회적 특징을 평가하기 위하여 다음의 자가보고 설문지가 사용되었다.

2.1. 친사회적 경향 척도(Prosocial tendencies measure, PTM)

친사회적 경향 척도(Prosocial tendencies measure, PTM)는 친사회적 행동의 경향을 평가하는 자가보고형 척도이며, 총 23개 문항, 6개의 하위 요인(공공, 익명, 위기, 감정, 순응, 이타)으로 구성되어있다(Carlo & Randall, 2002). 하위 요인 중 공공, 순응의 친사회적 행동은 높은 수준의 도덕 추론과는 큰 관련이 없는 것으로 여겨지며(Carlo & Randall, 2002). 이타적 친사회적 행동은 본인이 비용을 지불하더라도 타인의 안녕을 우선으로 생각하여 행하는 친사회적 행동으로, 공감에 기인한 행동으로 해석된다(Eisenberg et al., 2006). 각 문항은 5점의 리커트 척도로 평가하며(1점, 나를 전혀 묘사하고 있지 않다; 5점, 나를 아주 잘 묘사하고 있다), 하위문항 점수는 각 문항의 총합을 하위 문항개수로 나눈 평균 점수로 나타낸다. Carlo와 Randall (2002)의 연구에서 높은 재평가 신뢰도와 타당도를 보였고, 본 연구에서는 전체 문항에 대하여 Cronbach's α 값 0.87로 높은 신뢰도를 보였다. 각 하위 영역별 신뢰도는 표 6과 같다. 조사도구는 2명의 이중 언어 구사자에 의해 한국어로 번역 및 역번역 과정과 오역에 대하여 면밀한 검토를 거친 뒤 연구에 사용되었다.

Table 6. Internal reliability coefficient of each subscale of Prosocial Tendencies Measure (PTM)

	Mean (SD)	Cronbach's α	
	Carlo & Randall (2002)	Carlo & Randall (2002)	The Present Study
Public (4 items)	2.06 (0.75)	0.78	0.84
Anonymous (5 items)	2.77 (0.94)	0.85	0.86
Dire (3 items)	3.53 (0.77)	0.63	0.56
Emotional (4 items)	3.70 (0.77)	0.75	0.74
Compliant (2 items)	3.82 (0.83)	0.80	0.71
Altruism (5 items)	4.18 (0.70)	0.74	0.72

2.2. 다차원 정서적 공감 척도(Multi-dimensional emotional empathy scale, MDEES)

공감 능력을 평가하기 위하여 Caruso와 Mayer가 개발한 다양한 측면의 공감 능력을 평가하는 자가보고형 설문지인 다차원 정서적 공감 척도(Multi-dimensional emotional empathy scale, MDEES) (Caruso & Mayer, 1998)을 사용하였다. MDEES는 총 30문항으로 이루어져있고, 6가지 측면의 공감능력을 평가한다: 감정 이입(empathic suffering), 긍정감정 공유(positive sharing), 울음 반응(responsive crying), 정서적 집중(emotional attention), 타인의 감정을 느낌(feeling for others), 정서적 전염(emotional contagion). 매우 그렇다 5점, 전혀 아니다는 1점으로, 5개의 리커트 척도로 평가한다. 6개 문항은 역채점 문항이며, 총점 및 각 하위척도에 대한 점수는 산술 평균을 사용한다. 일반적 공감 하위척도(general empathy)는 6개의 하위척도의 평균으로 계산한다. 점수가 높을 수록 해당 공감 능력이 높은 것을 의미한다.

Caruso와 Mayer의 원 논문에서 요인분석 결과 높은 타당성을 가지며, 0.88의 높은 내적 일치도를 보고하였고, 행동 특성과의 유의한 관계를 나타내었다. 본 연구에서 내적 일치도는 전체 문항에 대하여 Cronbach's α 값 0.94으로 높게 나타났고, 각 하위척도에 대한 내적 일치도는 표 7과 같다. 참고로 2개 문항으로 이루어진 정서적 전염(emotional contagion) 하위척도는 내적 일치도가 낮았으며 Caruso와 Mayer의 조사도구 개발 논문에서는 이 하위척도에 대해서는 공감 관련 연구에 사용하는 것이 적절하지 않다고 언급하고 있다. 조사도구는 2명의 이중 언어 구사자가 한국어로 번역 및 역번역 과정을 거치고, 오역에 대하여 면밀한 검토를 거친 뒤 연구에 사용하였다.

Table 7. Internal reliability coefficient of each subscale of Multi-dimensional Emotional Empathy Scale (MDEES)

	Cronbach's α	
	Caruso & Mayer (1998)	The Present Study
Empathic suffering (8 items)	0.80	0.87
Positive sharing (5 items)	0.71	0.90
Responsive crying (3 items)	0.72	0.75
Emotional attention (4 items)	0.63	0.63
Feeling for others (4 items)	0.59	0.66
Emotional contagion (2 items)	0.44	0.71
General empathy (26 items)	0.86	0.93

2.3. 사회공급 척도(Social Provisions Scale, SPS)

사회공급 척도(Social Provisions Scale, SPS)는 타인에게

제공받는 애착감(attachment), 소속감(social integration), 인정(reassurance of worth), 지도(guidance), 지지(reliable alliance), 및 본인이 다른 사람에게 사회적 도움을 주는지(opportunity of nurturance)에 대한 6가지 하위척도, 총 24개 문항으로 구성된 자가보고형 척도이다(Cutrona & Russel, 1987; 1990). 각 하위척도는 4개 문항으로 구성되며, 4점의 리커트 척도로 평가한다(1점, 매우 동의하지 않는다; 4점, 매우 동의한다). 12개 문항은 역채점 문항이며, 각 문항의 합으로 총점 및 각 하위척도의 총점을 계산한다. 점수가 높을 수록 사회공급의 정도가 높은 것을 의미한다. 내적 일치는 전체 문항에 대하여 Cronbach's α 값 0.94로 높게 보고되었으며(Cutrona & Russell, 1987), 본 연구에서도 0.93으로 높게 나타났다. 하위척도에 대한 내적 일치는 표 8과 같다. 조사도구는 Cho (2008) 연구에서 번역, 역번역 과정을 거치고 한국인을 대상으로 신뢰도와 타당성을 확인한 번역본을 본 연구에 사용하였다.

Table 8. Internal reliability coefficient of each subscale of Social Provisions Scale (SPS)

	Cronbach's α	
	Cho (2008)	The Present Study
Attachment (4 items)	0.66	0.80
Social Integration (4 items)	0.52	0.44
Reassurance of worth (4 items)	0.74	0.79
Guidance (4 items)	0.79	0.75
Reliable alliance (4 items)	0.78	0.81
Opportunity of nurturance (4 items)	0.58	0.64

2.4. 해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton depression rating scale, HDRS)

총 17개 문항으로 이루어진 우울 증상 평가를 위한 반 구조화된 면담 도구로, 0~4점으로 평가하는 9개 항목과 0~2점으로 평가하는 8개 항목이 있으며, 하위 항목은 다음과 같다(Hamilton, 1960): 우울감, 죄책감, 자살, 일과 활동, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불안, 건강 염려증, 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증, 위장관계 신체증상, 일반적 신체증상, 성적인 증상, 체중 감소. 총점이 높을 수록 우울 증상이 심한 것을 의미하며, 총점이 7점 이하이면 우울하지 않은 것으로 평가하며, 8~12점 사이이면 약간의 우울증상, 13~17점 사이이면 보통 정도의 우울증상, 18~29점 사이이면 극심한 우울 증상, 30점 이상이면 매우 극심한 우울 증상이 있는 것으로 평가한다(Hamilton, 1960).

2.5. 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton anxiety rating scale, HARS)

총 14개 문항으로 이루어진 정신적 불안과 신체적 불안 증상을 평가하는 반 구조화된 면담 도구이다(Hamilton, 1959). 0~4점으로 평가하며 하위 항목은 다음과 같다: 불안감, 긴장감, 공포감, 불면, 지적 기능, 우울감, 근육계 증상, 감각계 증상, 심혈관계 증상, 호흡계 증상, 위장관계 증상, 비뇨생식기계 증상, 자율신경계증상, 면담 중 행동. 총점이 높을 수록 불안 증상 정도가 심한 것을 의미하며, 총점이 17점 이하이면 가벼운 불안, 18~24점 사이는 보통의 불안, 25~30점 사이는 중간 정도의 불안으로 평가한다(Hamilton, 1959).

3. 뇌 자기공명영상 획득

본 연구에서는 3T Philips Achieva 자기공명영상 스캐너(Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)를 이용하여 다음의 다중 뇌 자기공명영상을 획득하였다.

3차원 T1-강조 (T1-weighted) 영상은 fast field echo sequence를 사용하여 시상면(sagittal) 방향으로 획득하였다. 파라미터는 다음과 같다: echo time (TE) = 약 3.4 ms, repetition time (TR) = 약 7.4 ms, flip angle (FA) = 8°, field of view (FOV) = 220 x 220 mm², number of slices = 180, acquisition matrix = 220 x 209, number of excitations (NEX) = 1.

휴지기 기능적 자기공명영상은 echo-planer imaging sequence를 사용하였으며, 파라미터는 다음과 같다: TE = 21 ms, TR = 2000 ms, FA = 76°, FOV = 220 x 220 mm², number of slices = 38, acquisition matrix = 64 x 62, dyn scans = 200, NEX = 1. Higher-order shimming에는 Philips 스캐너에서 제공하는 pencil-beam (PB) -volume shimming이 사용되었다. 모든 연구대상자에서 동일한 세션을 2회 반복적으로 촬영하였으며 연구대상자에게는 휴지기 기능적 자기공명영상 촬영에 대해 사전에 안내하였고, 촬영 중에는 눈을 감고 잠들지 말고, 특별한 생각에 집중하지 말고 가능한 생각을 편하게 흘러 보낼 것을 안내하였다. 육안으로 확인하여 영상 촬영 중 머리 움직임으로 인한 영상 왜곡이 심하게 발생한 경우 전처리 및 분석 과정에서 제외하였다.

또한, 연구 대상자의 뇌 내 해부학적 이상 여부를 확인하기

위하여 추가로 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상을 획득하였고 파라미터는 다음과 같다: TE = 332 ms, TR = 8000 ms, inversion time (TI) = 2400 ms, FA = 90°, FOV = 250 X 250 mm², number of slices = 280, acquisition matrix = NEX = 1. 획득된 영상은 영상의학과 전문의의 판독을 거쳐 뇌의 병리적, 해부학적 이상 유무를 확인하였다.

4. 뇌 자기공명영상 전처리 및 분석

4.1. 구조적 뇌 자기공명영상 전처리 및 분석

T1-강조 영상의 전처리로 FMRIB Software Library (FSL, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)를 이용하여 NIfTI 데이터의 방향(orientation)을 표준화된 템플릿(standard template)의 방향(orientation)에 맞추는 과정을 진행하였다. 모든 영상은 전처리 전과 후 결과물에 이상이 없는 것을 육안으로 확인 한 뒤 분석에 사용하였다.

획득한 T1 데이터가 2개인 연구대상자의 경우 2개의 영상을 분석에 모두 포함 하여 영상의 노이즈로 인한 오류를 최소화하는 것을 고려하였다. T1-강조 영상 분석에는 FreeSurfer version 5.3.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)의 "recon-all" 을 사용하였다(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all>). "recon-all" 에서 시행하는 파이프라인에는 다음의 주요 하위 과정이 포함된다: (1) Talairach 공간(Talairach & Tournoux, 1988)에 영상을 표준화 재배열, (2) 피부와 뼈 등의 뇌 실질이 아닌 조직 제거하고 뇌 실질 영역만 남김, (3) 백색질 및 회색질의 경계 구분, (4) 백색질 및 회색질의 간격 측정을 통해 피질 두께를 계산하는 과정. 최종적으로 뇌를 34개의 영역으로 구획한 Desikan-Killiany 지도(Desikan et al., 2006)를 기준으로 뇌 영역별 평균 두께가 계산되었다.

4.2. 휴지기 기능적 뇌 자기공명영상 전처리

휴지기 기능적 자기공명영상 데이터 파일은 NIfTI 포맷의

데이터 파일을 사용하였다. 전처리에는 Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA)에서 작동하는 뇌 영상 분석 toolbox인 Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, University College of London, UK)와 CONN toolbox (Whitefield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) version 17.c를 사용하였으며, 다음의 과정을 수행하였다: (1) 머리 움직임을 보정하기 위하여 첫 번째 volume을 기준으로 realign 과 unwarp 과정, (2) 각 slice 획득 시간에 따른 차이를 보정하기 위하여 slice timing correction을 실시, (3) 기능적 자기공명영상 신호의 해부학적 위치를 파악하기 위하여 T1-강조 영상과 기능적 자기공명영상의 중심을 일치시키는 과정, (4) T1-강조 영상 및 기능적 자기공명영상에서 백색질과 회색질, 뇌척수액을 구획하는 과정, (5) T1-강조 영상과 기능적 자기공명영상을 Montreal Neurological Institute (MNI) 공간에 영상을 정규화시키는 과정, (6) 기존의 voxel을 2mm x 2mm x 2mm의 등방향 voxel로 재설정 하는 과정 (7) T1-강조 영상 및 기능적 자기공명영상에서 백색질과 회색질, 뇌척수액을 구획하는 과정, (8) 기능적 자기공명영상을 6 mm full width half max (FWHM) Gaussian Kernel을 적용하여 편평화(smoothing)하는 과정. 모든 영상은 전처리 전과 후에 결과물의 오류 여부를 육안으로 확인하였다.

기능적 뇌 네트워크는 작은 움직임에도 민감하게 영향을 받는 것으로 알려져 있어(Van Dijk et al., 2012; Power et al., 2012), 각 세션 별로, 연구대상자의 각각의 realign parameter를 확인하여 x, y, z 축 방향으로 1개 voxel에 해당하는 3 mm 이상이거나, 각 축에서 회전이

3도 이상일 경우 분석에서 제외하여, 최종적으로 73명의 형제 군과 43명의 외동 군이 분석에 포함되었다. 또한 개인의 머리 크기를 고려한 정확한 머리 회전 정도인 평균 프레임 이동(framewise displacement, FD) 값(Power et al., 2012)을 6개의 realign 파라미터를 통하여 구하였고, FD 값이 두 군 간 유의하게 다른 경우 FD 값을 향후 2nd-level 분석에서 공변량으로 포함하는 것을 고려하였으나, 유의 수준 0.05에서 군 간 차이가 없는 것으로 나타났다(형제 군, 평균 = -0.42, 표준편차 = 0.83; 외동 군, 평균 = -0.66, 표준편차 = 0.78; $P = 0.12$).

추가적 전처리로, 생리학적 움직임(심장박동, 호흡 등)에 의한 노이즈를 제거하기 위하여 CONN toolbox에서 제공하는 해부학적 요인 보정(anatomical component correction, aCompCor)을 실시하였다. aCompCor 기법은 네트워크 분석 시 양의 연결성에 대한 민감도와 특이도를 향상시키는 것으로 알려져 있다(Behzadi et al., 2007; Chai et al., 2012). 6개의 움직임 파라미터와 백색질, 회색질, 뇌척수액 구획화 정보를 1st-level 분석에 교란 인자로 포함하여 움직임에 대한 보정과 백색질과 뇌척수액에서 발생하는 생리학적 노이즈를 제거하고자 하였다. 또한 대역 필터(band-pass filter)를 적용하여 0.008 ~ 0.09 Hz 바깥의 신호를 제거하였다..

4.3. 휴지기 기능적 뇌 자기공명영상 분석

기능적 연결성 분석에는 전처리 과정과 마찬가지로 CONN toolbox version 17.c가 사용되었다. 본 연구의 관심 영역(ROI)인

정중전전두엽(medial prefrontal cortex), 후측대상피질(posterior cingulate cortex), 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL)에 대하여 기능적 연결성 분석 시 빈번하게 사용되는 지름 6mm의 구형 마스크(sphere mask)를 적용하였다[정중전전두엽, (0, 52, -6); 후측대상피질, (0, -53, 26); 양측 IPL, 좌 (-51, -51, 36), 우 (51, -47, 42)] (Hedden et al., 2009; Fair et al., 2009). 피질하구조인 편도체에 대해서는 Harvard-Oxford atlas 기준의 양측 마스크를 적용하였다. 이후, 관심영역(ROI)간의 연결성(ROI-to-ROI) 분석을 시행하였고, ROI-to-ROI 분석은 분석 대상이 관심영역(ROI)으로 설정한 뇌 영역에 해당하는 voxel로 제한되므로, ROI-to-ROI 분석 결과가 제한된 voxel에 의한 효과 때문이 아닌지 확인하기 위하여 각 ROI를 seed로 하여, seed와 seed 이외의 뇌 전체 voxel간 correlation을 확인하는 분석(seed-to-voxel)을 추가로 시행하였다. ROI-to-ROI 분석과 seed-to-voxel 분석에서 군 간 연결성의 비교는 각 ROI 내의 time-series를 averaging하고, Pearson's correlation을 계산한 뒤, 통계 비교를 위하여 r-to-z transformation 하는 과정을 거친다. ROI-to-ROI 분석의 경우 선행 기능적 뇌 자기공명영상 연구를 참고하여 유의 수준은 0.05로 하였다(Tang et al., 2014). Seed-to-voxel 분석의 경우, 많은 수의 voxel을 비교하는 분석 특성 상, 심각한 다중 비교(multiple comparison) 문제가 발생할 가능성이 높으므로 다중 비교 보정을 위하여 CONN toolbox에서 제공하는 cluster-size correction을 통하여 non-parametric permutation을 실시하였다. 이에 따라, 통계적 유의성은 height threshold uncorrected $P < 0.001$ 및 extend uncorrected $P < 0.05$ (corrected by 1,000 Monte

Carlo simulations)로 정하였다. 유의한 차이가 있는 것으로 확인된 군집에 대해서는 군집 내 평균 기능적 연결성 값을 추출하여 향후 통계 분석에 사용하였다.

4.4. 관심 영역(region of interest, ROI)

본 연구에서 설정한 관심영역(ROI)를 정리하면 표 9와 같다. 관심영역에는 사회적 인지와 관련된 활동에서 활성화되는 것으로 지속적으로 보고된 부위(Mars et al., 2012; Saxe & Powell, 2006)인 정중전전두엽(medial prefrontal cortex, mPFC), 후측대상피질(posterior cingulate cortex, PCC), 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL), 편도체(amygdala)가 포함되었다.

Table 9. Region of interest used and various atlas used

Regions of Interest	Atlas/Coordinates	
	Structural MRI	rsfMRI
Medial orbital frontal cortex	DK	MNI 0, 52, -6 6mm sphere (Hedden et al., 2009)
Posterior cingulate cortex	DK	MNI 0, -53, 26 6mm sphere (Hedden et al., 2009)
Inferior parietal lobule	DK	Left: MNI -51, -51, 36 6mm sphere Right: MNI 51, -47, 42 6mm sphere (Fair et al., 2009)
Amygdala	Aseg (Fischl et al., 2002)	HO

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; rsfMRI, resting state functional magnetic resonance imaging; DK, Desikan-Killiany; MNI, montreal neurological institute; HO, Havard-Oxford.

5. 유전자 검체 획득 및 유전자 검사

말초혈액 채취를 위한 채혈은 숙련된 간호사에 의해 수행되었다. 획득한 검체는 (주)녹십자 의료재단에 유전자 분석을 의뢰하였다. 옥시토신수용체유전자(*OXTR*) 중, 사회적 인지, 마음 이론(theory of mind, ToM)과의 연관성이 보고된 rs11131149 단일염기유전자다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)를 선정하여 분석을 진행하였으며, 각 연구대상군에서 하디-와인버그 평형을 만족하는지 검정하였다.

6. 통계 분석

인구학적 및 임상적 특징을 군간 비교하기 위하여, 연속변인의 경우 **independent t-test** 명목변인의 경우 **chi-square test**를 시행하였다.

피질 두께의 군간 비교 및 추후 임상 변수와의 관계, 유전자 다형성에 대한 관계 분석에서는 교란변수인 나이, 성별, 교육연한 및 뇌 용적의 효과를 보정하였다. 또한 사회공급척도(**SPS**) 점수와 그룹간 상호작용의 유의성을 확인하기 위하여, 상호작용 항을 포함한 다중 회귀 분석을 추가로 실시하였다.

휴지기 네트워크의 군간 비교 및 임상 변수와의 관계는 교란변수인 나이, 성별, 교육연한을 통제하거나 통제하지 않은 상태에서 검정하였다.

OXTR 단일염기 유전자 다형성에 대하여 연구대상군 및 유전자형에 따른 선형적 추세 여부는 추세분석(**trend analysis**)을 통하여 확인하였다. 통계 분석에는 **STATA (StataCorp, College Station, TX, USA) version 13.1** 소프트웨어를 사용하였다. 모든 분석에서 통계적 유의성은 **P value 0.05**를 기준으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 인구학적 및 임상적 특성

본 연구는 첫째이거나 본인을 포함한 총 형제 수가 2명인 사람은 제외한 형제가 있는 사람(형제 군) 75명과 형제가 없는 사람(외동 군) 50명을 대상으로 하였다. 인구학적 및 임상적 특징은 표 10과 같다. 평균 나이는 26.8세(표준편차 3.4세) 였다. 125명 중 여성은 36명(28.8%)이었다. 평균 교육연한은 15.4년(표준편차 1.3년)이었으며, 나이, 성별, 교육연한에 대하여 두 연구대상군간 유의미한 차이는 없었다 (나이, $t = -1.54$, $P = 0.13$; 성별, $\chi^2 = 1.10$, $P = 0.29$; 교육연한, $t = 1.76$, $P = 0.08$). HDRS와 HARS로 평가한 우울점수와 불안점수는 전체 표본에서 평균 2.0점(표준편차 2.1점)과 평균 1.9점(표준편차 2.2점)으로 임상적으로 유의미한 우울, 불안 증상이 없는 건강한 집단임을 확인하였다. 예상했던 바와 같이, PTM을 사용하여 평가한 이타적 친사회적 경향이 외동 군에 비해 유의미하게 높은 것으로 관찰되었다($P = 0.005$). MDEES를 사용하여 측정한 다차원적 공감 능력은 하위 문항 및 일반적 공감 능력(general empathy) 전체에서 두 군간 유의미한 차이가 관찰되지 않았고, SPS를 사용하여 측정한 사회 공급 정도도 각 하위문항과 전체 총점이 군 간 유의하게 다르지 않았다.

옥시토신수용체유전자(OXTR)의 유전자 다형성에 대하여는 각

군에서 하디-와인버그 평형을 만족하는 것으로 나타났다(형제 군, $\chi^2 = 1.0$, $P = 0.31$; 외동 군, $\chi^2 = 3.5$, $P = 0.06$).

뇌영상 판독 결과, 뇌의 병리적, 해부학적 이상 소견이 관찰된 참여자는 없었다.

Table 10. Demographic and clinical characteristics of participants

Characteristics	Individuals in Sibling Groups ^a (n=75)	Individuals in Non-sibling Groups (n=50)	P Value ^b
Age, mean (SD), y	27.2 (3.5)	26.2 (3.2)	0.13
Women, No. (%)	19 (25.3)	17 (34.0)	0.29
Years of education, mean (SD), y	15.2 (1.1)	15.6 (1.5)	0.08
Estimated total intracranial volume ^c , cm ³	1356.6 (172.7)	1312.3 (197.4)	0.19
Depressive symptom severity ^d , HDRS total score, mean (SD)	1.9 (2.2)	2.2 (2.0)	0.63
Anxiety symptom severity ^e , HARS total score, mean (SD)	1.8 (2.0)	2.1 (2.4)	0.54
Prosocial tendencies measure, mean (SD)			
Public	2.1 (0.8)	2.4 (1.0)	0.10
Emotional	2.7 (0.8)	2.7 (0.8)	0.74
Altruism	4.2 (0.6)	3.8 (0.8)	0.005**
Dire	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)	0.93
Compliant	3.3 (0.8)	3.2 (0.8)	0.47
Anonymous	2.5 (0.9)	2.3 (0.8)	0.32
Composite score	2.9 (0.4)	2.9 (0.4)	0.32
Multi-dimensional emotional empathy, mean (SD)			
Empathic suffering	4.1 (0.4)	3.9 (0.5)	0.16
Positive sharing	4.1 (0.5)	4.1 (0.6)	0.64
Responsive crying	3.1 (0.9)	3.2 (1.0)	0.38
Emotional attention	3.8 (0.5)	3.8 (0.6)	0.97
Feel for others	3.4 (0.6)	3.4 (0.7)	0.97
Emotional contagion	3.9 (0.6)	3.9 (0.6)	0.91
General empathy	3.7 (0.4)	3.7 (0.5)	0.96
Social provisions scale, mean (SD)			
Attachment	14.3 (1.8)	14.4 (1.7)	0.69
Social Integration	13.4 (1.6)	13.4 (1.6)	0.99
Reassurance of worth	13.2 (1.7)	13.5 (2.0)	0.51
Guidance	14.3 (1.7)	14.3 (1.6)	0.93
Reliable alliance	14.3 (1.6)	14.5 (1.5)	0.47
Opportunity of nurturance	12.9 (1.4)	13.0 (1.4)	0.87
Total score	82.4 (8.4)	83.1 (7.8)	0.68
rs11131149 (OXTR) allele frequency, No. (%) ^f			
G homozygotes	50 (67.6)	24 (55.8)	0.20
A carriers	24 (32.4)	19 (44.2)	

^aSibling group consists of individuals with at least three children, excluding the first-

born.

^b*P* values are from 2-tailed *t* statistics for continuous characteristics and Chi-square test statistics for categorical characteristics.

^cEstimated total intracranial volume was calculated using FreeSurfer version 5.3.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

^dThe higher HDRS total score represents severe depressive symptoms. A score of 7 or less indicates absence of clinically significant depressive symptoms.

^eThe higher HARS total score represents severe anxiety symptoms. A score of 17 or less represents presence of mild anxiety symptoms.

^fThere are 8 missing data values (1 in sibling group, 7 in non-sibling group) for this variable. Genotype distribution of *OXTR* SNP (rs11131149) in each group does not deviate from Hardy-Weinberg equilibrium (sibling group, $\chi^2 = 1.0$, *P* = 0.31; non-sibling group, $\chi^2 = 3.5$, *P* = 0.06).

Abbreviations: SD, standard deviation; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; *OXTR*, oxytocin receptor gene.

*****P* value < 0.01**

2. T1-강조 뇌 자기공명영상 분석 결과

2.1. 연구대상군간 비교

관심영역의 좌, 우측 및 양측 두께를 더한 총 피질 두께의 군간 비교한 결과는 표 11과 같다. 나이, 성별, 교육연한과 뇌 용적을 통제하였으며, 좌측 하두정엽(IPL) 피질의 두께가 형제 군이 외동 군에 비해 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다(Cohen's $d = 0.43$, $P = 0.018$) (그림 2a). 나이, 성별, 교육연한과 뇌 용적을 통제하지 않더라도 좌측 IPL의 두께 차이는 유의하였다(Cohen's $d = 0.40$, $P = 0.028$).

2.2. 상관관계 분석

연구대상군간 유의미한 차이가 관찰된 좌측 IPL 피질의 두께에 대하여, 본 연구에서 평가한 친사회적 경향, 공감 능력 관련 변수들과 상관관계를 분석한 결과 유의미한 상관관계가 관찰되지 않았다(이타적 친사회적 경향, 전체 표본 $\beta = -0.03$, $P = 0.71$; 형제 군 $\beta = -0.12$, $P = 0.35$; 외동 군 $\beta = -0.06$, $P = 0.70$; 일반적 공감 능력, 전체 표본 $\beta = 0.03$, $P = 0.75$; 형제 군 $\beta = -0.03$, $P = 0.83$; 외동 군 $\beta = 0.06$, $P = 0.72$). 나이, 성별, 교육연한과 뇌 용적 각각을 통제하거나 통제하지 않은 경우, 좌측 IPL 두께의 이차 항에 대한 경우에 대하여도 유의미한 상관관계가 관찰되지 않았다. 그러나 흥미롭게도 사회공급 척도(Social provisions scale, SPS)에서, 외동 군에서 SPS 총점과 좌측 IPL 피질 두께에서 유의미한 상관관계가 관찰되었고($\beta = 0.37$, $P = 0.04$), 형제 군에서는 이러한 관계가 나타나지 않았으며 SPS 총점과 그룹의 교호 작용 또한 유의하였다(P for interaction = 0.02) (그림 2b 상). 이러한

관계는 SPS 하위 항목 중, 신뢰할 수 있는 사회 네트워크의 존재를 의미하는 "reliable alliance" 점수에서 더 강하게 관찰되었다(외동 군, $\beta = 0.43$, $P = 0.01$; P for interaction = 0.01) (그림 2b 하).

2.3. OXTR 유전자 다형성과 좌측 하두정엽 피질 두께의 연관성

추세 분석 결과, rs11131149 유전자의 G

동형접합체(homozygotes)를 가지는 형제 군의 좌측 IPL 피질 두께가 가장 두껍고, 이어서 A 유전자형 보유자(carriers)를 가진 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 좌측 IPL 피질 두께가 얇은 선형적 양상이 유의하게 관찰되었다(P for linear trend = 0.03) (그림 2c).

Table 11. Group differences in local cortical thickness and subcortical volume for regions of Interest

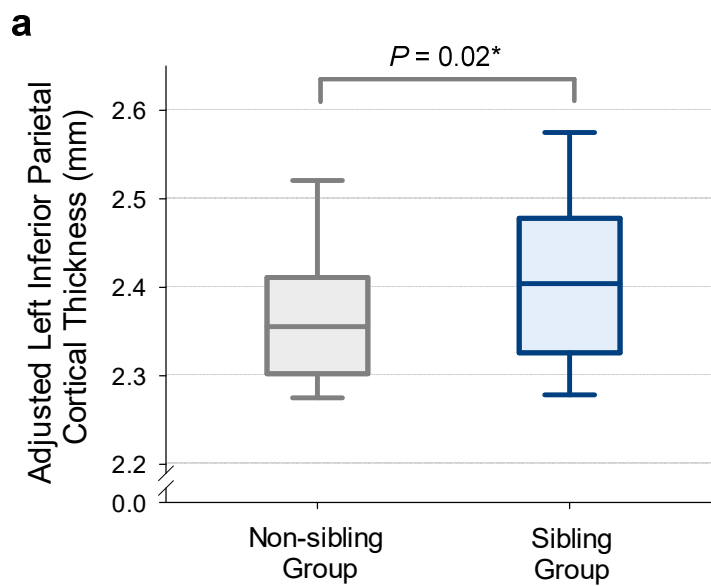
Variable		Sibling Group > Non-sibling Group				
Local cortical thickness						
Medial orbitofrontal gyrus	L	Cohen's <i>d</i>	-0.28	Bilateral	Cohen's <i>d</i>	-0.23
		<i>P</i>	0.13			
	R	Cohen's <i>d</i>	-0.12			
		<i>P</i>	0.50		<i>P</i>	0.21
Inferior parietal lobule	L	Cohen's <i>d</i>	0.43	Bilateral	Cohen's <i>d</i>	0.34
		<i>P</i>	0.02*			
	R	Cohen's <i>d</i>	0.18			
		<i>P</i>	0.32		<i>P</i>	0.06
Posterior cingulate cortex	L	Cohen's <i>d</i>	0.04	Bilateral	Cohen's <i>d</i>	0.11
		<i>P</i>	0.81			
	R	Cohen's <i>d</i>	0.15			
		<i>P</i>	0.41		<i>P</i>	0.53
Subcortical volume						
Amygdala	L	Cohen's <i>d</i>	0.28	Bilateral	Cohen's <i>d</i>	0.30
		<i>P</i>	0.12			
	R	Cohen's <i>d</i>	0.32			
		<i>P</i>	0.40		<i>P</i>	0.17

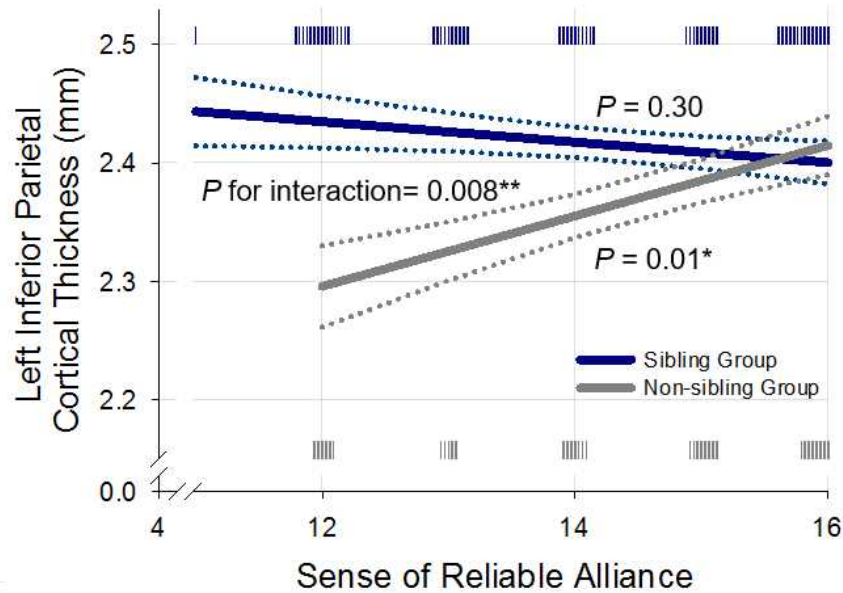
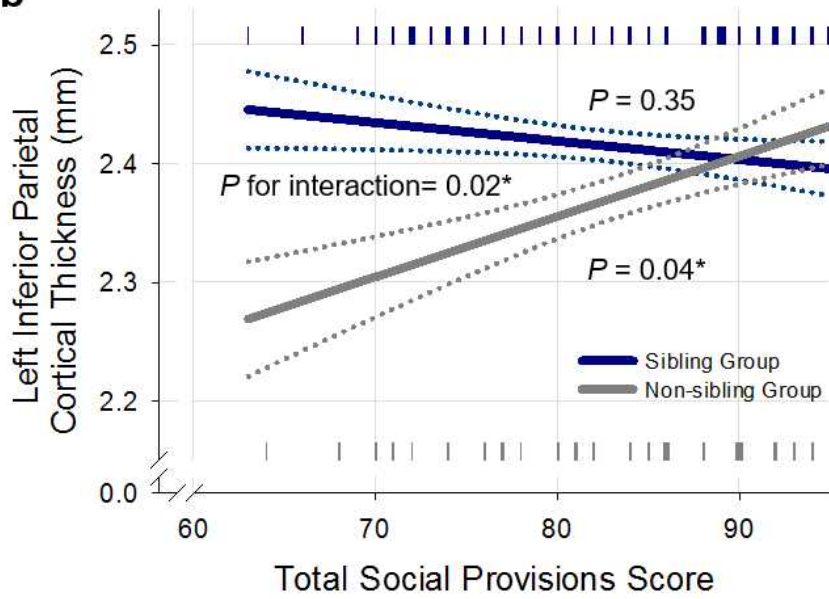
Cohen's *d* (effect sizes) were calculated using cortical thickness adjusted for age, sex, years of education and estimated total intracranial volume. Positive Cohen's *d* values represent thicker local cortical thickness in the sibling group compared to the non-sibling group.

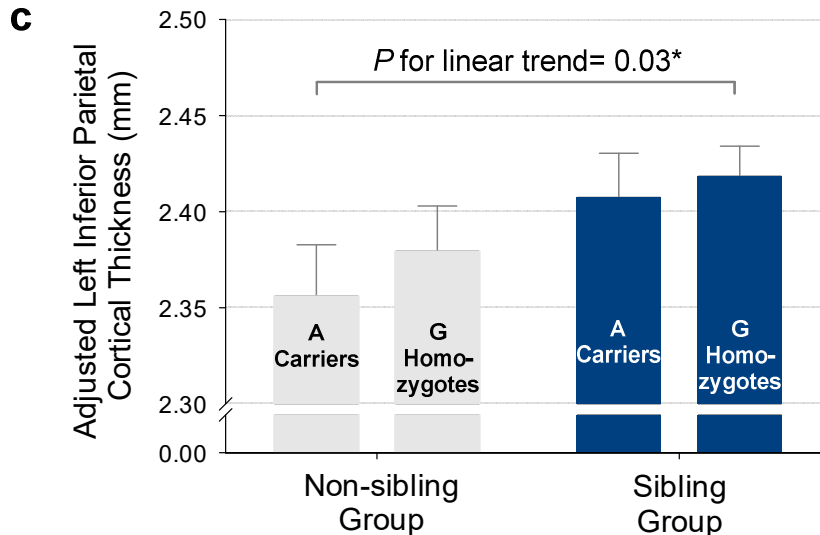
**P* value < 0.05

Abbreviations: L, left; R, right.

Figure 2. Results of cortical thickness analysis



b



a Comparison of cortical thickness of left inferior parietal lobule (IPL) between non-sibling group and sibling group. The thickness of left IPL was adjusted for age, sex, years of education, and estimated total intracranial volume. The short horizontal line in the box plot displays the median (2.36 in non-sibling group, and 2.41 in sibling group), the shaded box represents the first-to-third interquartile range, and the error bar indicates the 10th and 90th percentiles. The difference was significant between the two groups ($P = 0.02$). **b Correlation between Social provisions scale (SPS) score and the thickness of left IPL controlling for age, sex, education year, and the estimated total intracranial volume (solid line: fitted line of the linear model, dotted line: standard error of the mean).** Upper: Social provisions scale (SPS) total score is positively correlated with the cortical thickness of left IPL in non-sibling group ($\beta = 0.37$, $P = 0.04$, P for interaction = 0.02). Lower: The correlation between subscale score of reliable alliance and left IPL cortical thickness was more significant ($\beta = 0.43$, $P = 0.008$, P for interaction = 0.01). **c Cortical thickness of the left IPL by the rs11131149 (OXTR) polymorphism.** We compared the cortical thickness amongst four groups: non-sibling group members with A carriers ($n = 18$) or G homozygotes ($n = 23$), and sibling group members with A carriers ($n = 24$) or G homozygotes ($n = 50$). There was a positive linear trend (P for linear trend = 0.03), with sibling group members G homozygotes having the greatest IPL cortical thickness followed by those with A carriers, non-sibling group members with G homozygotes, and those with A carriers. The error bar represents the standard error of the mean.

* P value < 0.05, ** P value < 0.01

3. 기능적 뇌 자기공명영상 분석 결과

ROI-to-ROI 분석 결과(3.1) 및 seed-to-voxel 분석 결과(3.2)에 대하여 차례대로 기술하였다.

3.1. ROI-to-ROI 분석 결과

본 연구의 관심 영역인 정중전전두엽(medial prefrontal cortex, mPFC), 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL), 후측대상피질(posterior cingulate cortex, PCC) 및 편도체(amygdala) 간의 기능적 연결성을 분석한 결과, 나이와 성별을 보정하였을 때, 형제 군에서 편도체와 양측 IPL의 연결성이 외동 군에 비해 높게 나타났다(Fisher-transformed correlation coefficient = 0.07, $P = 0.02$) (그림 3a, 3b). 나이와 성별을 통제하지 않은 경우에도 두 군간의 차이는 유의하였다(Fisher-transformed correlation coefficient = 0.07, $P = 0.02$).

3.1.2. 상관관계 분석

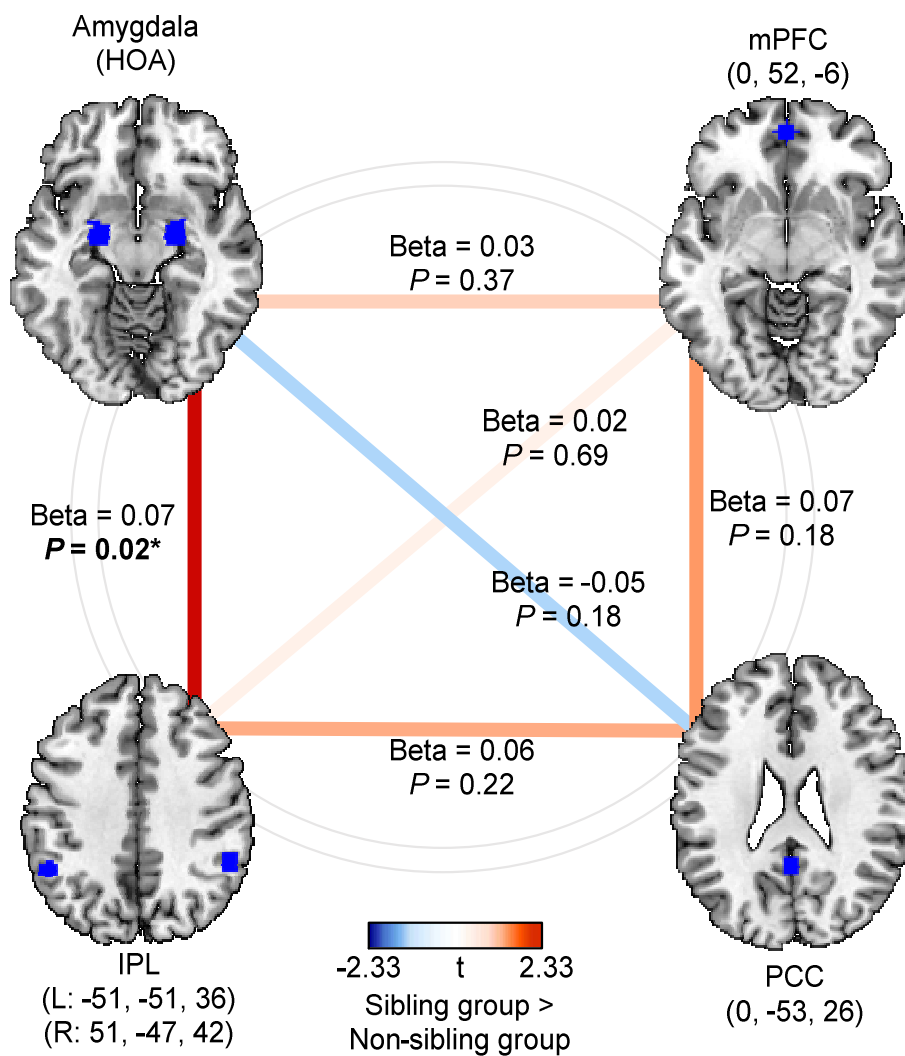
양측 IPL과 편도체의 연결성에 대하여 임상 변수와의 관계를 분석한 결과, 나이, 성별, 교육연한을 보정하였을 때, 전체 표본에 대하여 이타적 친사회적 경향과 유의미한 양의 상관관계가 관찰되었고, 형제 군 내 상관관계는 유의하지 않은 것으로 나타났다 (전체 표본, $\beta = 0.18$, $P = 0.048$; 형제 군, $\beta = 0.09$, $P = 0.45$) (그림 3c). 나이, 성별, 교육연한을 보정하지 않을 경우 전체 표본 및 형제 군 모두에서 유의한 결과가 나타나지 않았다(전체 표본, $\beta = 0.17$, $P = 0.06$; 형제 군, $\beta = 0.06$, $P = 0.64$).

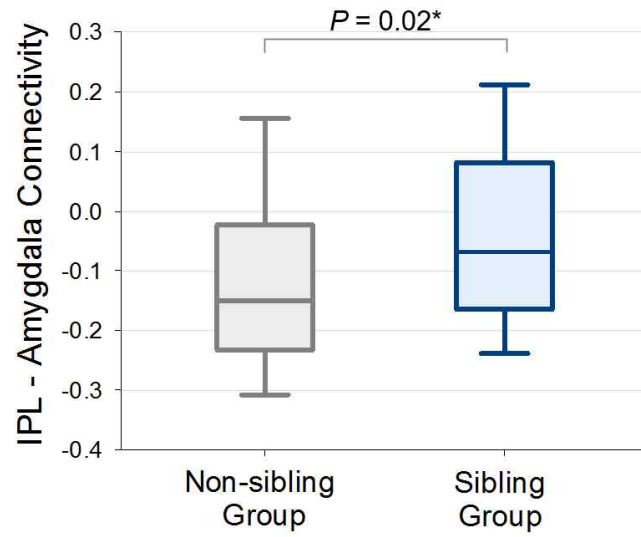
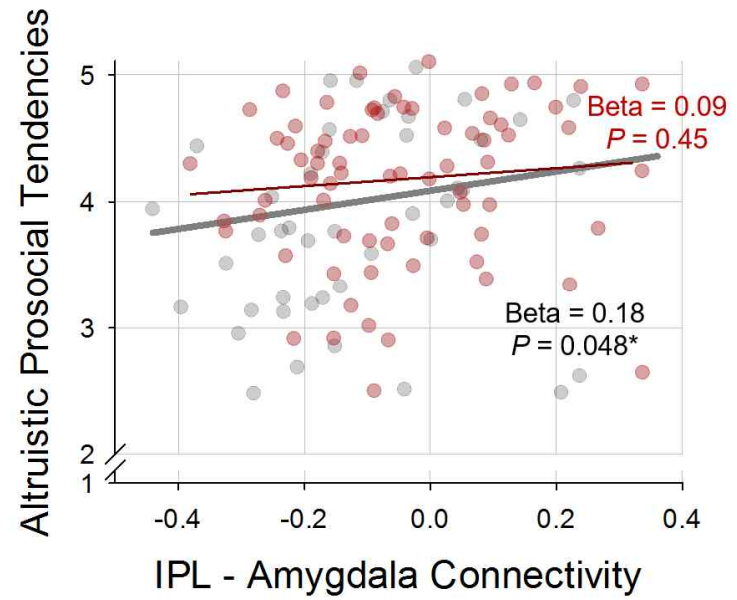
3.1.3. *OXTR* 유전자 다형성과 뇌 연결성

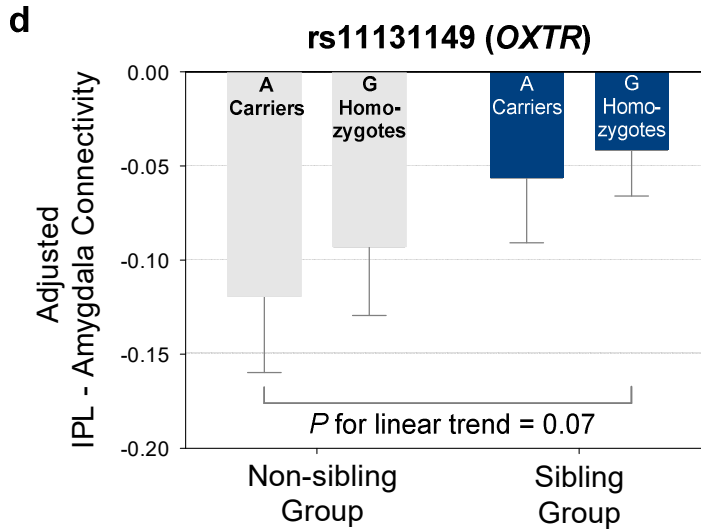
IPL과 편도체의 연결성이 rs11131149 (*OXTR*) 유전자 다형성과 관련되어 있는지 추세 분석한 결과, 선형의 경향성이 유의하지 않았다(P for linear trend = 0.07) (그림 3d).

Figure 3. Results of ROI-to-ROI functional connectivity analysis

a



b**c**



a Functional correlations between individual regions of interest (ROI). Connectivity between the bilateral inferior parietal lobule (IPL) and amygdala was significantly stronger in sibling group as compared to non-sibling group ($P = 0.02$). Beta indicates Fisher-transformed correlation coefficient values. **b Comparison of functional connectivity between the bilateral IPL and amygdala in non-sibling group and sibling group.** The functional connectivity was adjusted for age, sex, and years of education. The short horizontal line in the box plot displays the median (-0.15 in non-sibling group, and -0.07 in sibling group), the shaded box represents the first-to-third interquartile range, and the error bar indicates the 10th and 90th percentiles. Difference was significant between the two groups ($P = 0.02$). **c Correlation between altruistic prosocial tendencies and the functional connectivity between the bilateral IPL and amygdala.** Altruistic prosocial tendencies were measured using prosocial tendencies measure (PTM). The thick grey solid line represents the linear fitted line for the entire sample controlling for age, sex, and education year, for which positive correlation was observed (beta = 0.18, $P = 0.048$). The thin red solid line is the linear fitted line for the sibling group (beta = 0.09, $P = 0.45$). **d Functional connectivity between the bilateral IPL and amygdala by the rs11131149 (OXTR) polymorphism.** We compared the functional connectivity between the bilateral IPL and amygdala amongst four groups: non-sibling group members with A carriers ($n = 17$) or G homozygotes ($n = 21$), and sibling group members with A carriers ($n = 24$) or G homozygotes ($n = 48$). The linear trend was not significant, with sibling group members G homozygotes having the greatest connectivity followed by those with A carriers, non-sibling group members with G homozygotes, and those with A carriers (P for linear trend = 0.07). The error bar represents the standard error of the mean. Abbreviations: ROI, region of interest; HOA, Harvard-Oxford atlas; mPFC, medial prefrontal cortex; IPL, inferior parietal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; OXTR, oxytocin receptor gene.

* P value < 0.05

3.2. Seed-to-voxel 분석 결과

본 연구의 관심 영역인 정중전전두엽(medial prefrontal cortex, mPFC), 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL), 후측대상피질(posterior cingulate cortex, PCC) 및 편도체(amygdala)를 seed로 하여, 각 seed와 전체 뇌 영역의 voxel에 대한 seed-to-voxel 분석을 시행하였으며, 군 간 유의한 차이가 관찰된 기능적 연결성은 표 12에 정리하였다. mPFC와는 우측 해마(hippocampus) 및 창백핵(pallidum)을 포함하는 군집의 기능적 연결성이 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 강한 것으로 관찰되었고(peak $t = 4.66$, Cluster size $P = 0.01$) (그림 4a, 4b), 양측 IPL과는 좌측 central opercular cortex를 포함하는 군집, 좌측 조가비핵(putamen)을 포함하는 군집의 기능적 연결성이 외동 군에 비해 형제 군에서 유의하게 강한 것으로 관찰되었다(central operculum, peak $t = 4.32$, Cluster size $P = 0.03$; putamen, peak $t = 3.81$, Cluster size $P = 0.04$) (그림 5a),

반면, 우측 각이랑(angular gyrus, AG), 좌측 모서리위이랑(supramarginal gyrus), 우측 중간 전두엽(middle frontal gyrus, MFG) 및 전두극(frontal pole)과 양측 IPL의 연결성은 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 낮게 관찰되었고(AG, peak $t = 4.36$, Cluster size $P = 0.001$; supramarginal gyrus, peak $t = 4.04$, Cluster size $P = 0.003$; MFG, peak $t = 4.48$, Cluster size $P = 0.004$; 우측 frontal pole, peak $t = 3.89$, Cluster size $P = 0.03$) (그림 6a), PCC와 좌측 후두극(occipital pole)의 기능적 연결성 또한 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 낮게 관찰되었다(peak $t = 3.58$, Cluster size $P = 0.01$). 상기 결과는 모두 나이와

성별을 보정한 결과이다.

3.2.2. 상관관계 분석

두 군 간 유의미한 차이가 관찰된 연결성에 대하여, 친사회적 경향 및 공감 능력과의 상관관계를 분석한 결과, mPFC과 해마의 연결성이 강할 수록 이타적 친사회적 경향이 유의하게 높았다(전체 표본, $\beta = 0.32, P < 0.001$; 형제 군, $\beta = 0.26, P = 0.03$) (그림 4c). 나이와 성별을 보정하였을 때에도 이러한 관계가 유의하게 나타났다(전체 표본, $\beta = 0.30, P < 0.001$; 형제 군, $\beta = 0.25, P = 0.03$). 양측 IPL과 좌측 central operculum의 연결성은 전체 표본에서는 이타적 친사회적 경향과의 상관관계가 관찰되었고, 이러한 상관관계는 형제 군 내에서는 유의하지 않았다(전체 표본, $\beta = 0.19, P = 0.04$; 형제 군, $\beta = 0.11, P = 0.37$) (그림 5c). 나이와 성별을 보정하였을 때에는 전체 표본 및 형제 군에서 모두 유의하게 나타나지 않았다(전체 표본, $\beta = 0.13, P = 0.18$; 형제 군, $\beta = 0.06, P = 0.65$).

양측 IPL과 좌측 조가비핵(putamen)의 연결성은 친사회적 경향 또는 공감 능력과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(이타적 친사회적 경향, $\beta = 0.12, P = 0.20$; 일반적 공감 능력(general empathy), $\beta = -0.08, P = 0.45$).

외동 군에 비하여 형제 군에서 낮게 나타난 연결성에 대하여는, 전체 표본과 형제 군 모두에서, 양측 IPL과 우측 MFG의 연결성이 감소할 수록 전반적 공감 능력(general empathy)이 유의미하게 감소하였고(전체 표본 $\beta = -0.21, P = 0.047$; 형제 군 $\beta = -0.29, P =$

0.02) (그림 6c), MDEES의 하위 척도 중 긍정감정 공유(positive sharing) (전체 표본 $\beta = -0.26$, $P = 0.046$; 형제 군 $\beta = -0.22$, $P = 0.04$), 감정 이입(emotional suffering) (전체 표본 $\beta = -0.23$, $P = 0.03$; 형제 군 $\beta = -0.29$, $P = 0.02$) 점수 또한 유의미하게 감소하였다. MDEES 하위 항목 중 타인의 감정을 느낌(feeling of others)에 대해서는 전체 표본에서의 관계는 근사적으로 유의하였고, 형제 군 내에서는 관계는 유의하였다(전체 표본 $\beta = -0.21$, $P = 0.05$; 형제 군 $\beta = -0.30$, $P = 0.02$) (그림 6c).

양측 IPL과 우측 AG의 연결성 또한 전체 표본과 형제 군 모두에서, 해당 연결성이 감소할수록 긍정감정 공유(positive sharing) 점수가 유의하게 감소하는 것으로 관찰되었다(전체 표본 $\beta = -0.37$, $P < 0.001$; 형제 군 $\beta = -0.35$, $P = 0.01$) (부록 1).

3.2.3. OXTR 유전자 다형성과 뇌 연결성

추세 분석 결과, rs11131149 (OXTR) 다형성에 대해서, 형제에서 외동에 비해 연결성이 높은 것으로 나타난 양측 IPL과 좌측 central operculum의 연결성, 양측 IPL과 좌측 putamen의 연결성이, G 동형접합체(homozygote)를 가지는 형제 군에서 가장 강하고, 이어서 A 유전자형 보유자(carriers)를 가진 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 감소하는 선형적 양상이 관찰되었다(P for linear trend < 0.001 , 그림 5d). 형제에서 외동에 비해 낮은 연결성을 보인 양측 IPL과 우측 AG 및 우측 MFG에 대해서도 이러한 경향성이 유의하게 나타났다(우측 AG, P for linear trend < 0.001 ;

우측 MFG, P for linear trend < 0.001).

Table 12. Significant functional connectivity differences between sibling group and non-sibling group (seed-to-voxel analysis)

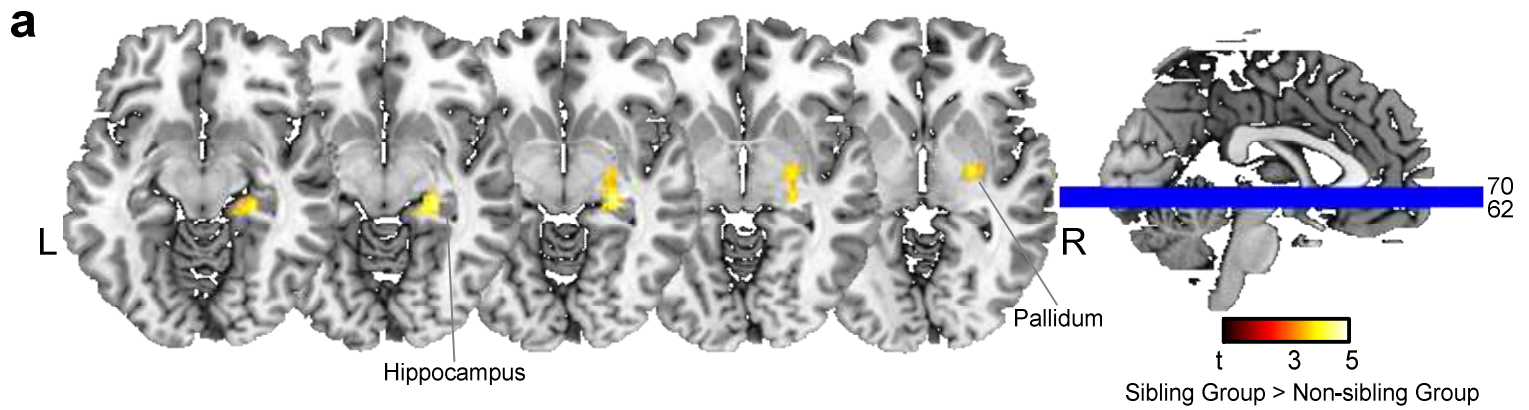
Seed area	Connected region	MNI (x, y, z)	Peak t	Cluster size (Voxels) ^a	Cluster size <i>P</i> Value-uncorrected
<i>Sibling group > Non-sibling group</i>					
Medial prefrontal cortex	Hippocampus R/Pallidum R	26, -28, -8	4.66	132	0.01*
Inferior parietal lobule	Central opercular cortex L	-34, -18, 22	4.32	83	0.03*
	Putamen L	-36, -16, -10	3.81	64	0.04*
<i>Non-sibling group > Sibling group</i>					
Inferior parietal lobule	Angular gyrus R	38, -44, 30	4.36	414	0.001**
	Supramarginal L	-34, -52, 36	4.04	278	0.003**
	Middle frontal gyrus R	40, 30, 28	4.48	254	0.004**
	Frontal pole R	32, 44, 0	3.89	83	0.03*
Posterior cingulate cortex	Occipital pole L	-28, -94, 6	3.58	120	0.01*

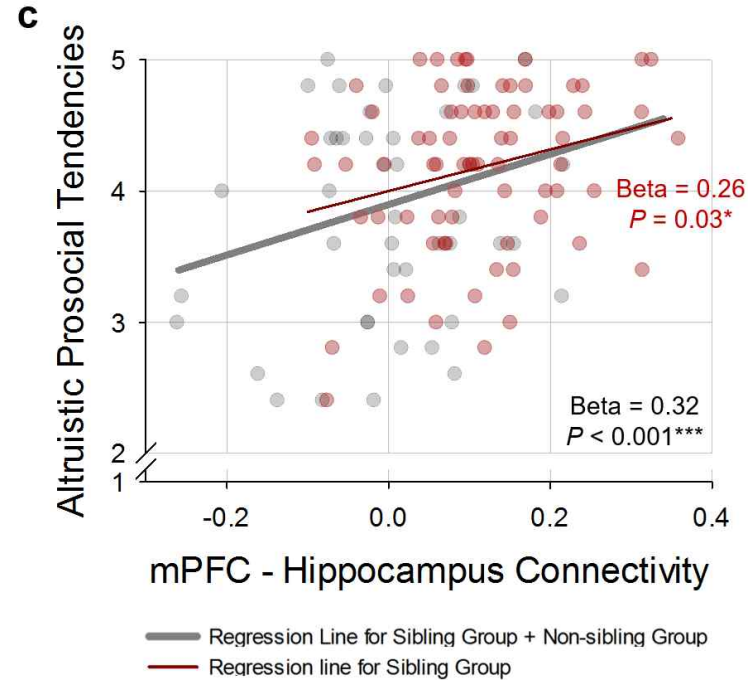
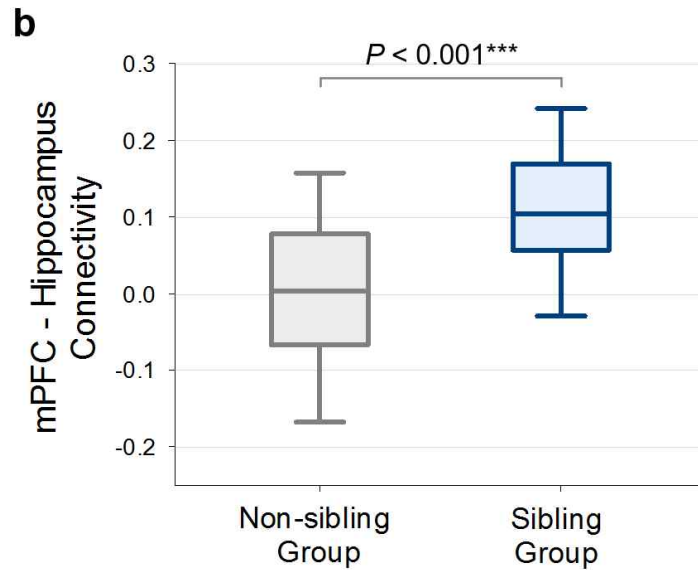
Clusters satisfying a combinatory criterion of a height threshold uncorrected $P < 0.001$, and extend uncorrected $P < 0.05$ (corrected by 1,000 Monte Carlo simulations) are presented.

^aVolume of a single voxel is approximately 8 mm³ (2 mm X 2 mm X 2mm).

Abbreviations: MNI, montreal neurological institute.

Figure 4. Increased seed-based functional connectivity in the medial prefrontal cortex-seed region in sibling group





a Clusters which showed significantly higher functional connectivity in sibling group than in non-sibling group (seed: medial prefrontal cortex, mPFC). Clusters satisfying a combinatory criterion of a height threshold $P < 0.001$, and cluster threshold $p < 0.05$ are described. **b** Comparison of functional connectivity between the mPFC and clusters including the the hippocampus and pallidum in non-sibling group and sibling group. The short horizontal line in the box plot displays the median (0.004 in non-sibling group, and 0.10 in sibling group), the shaded box represents the first-to-third interquartile range, and

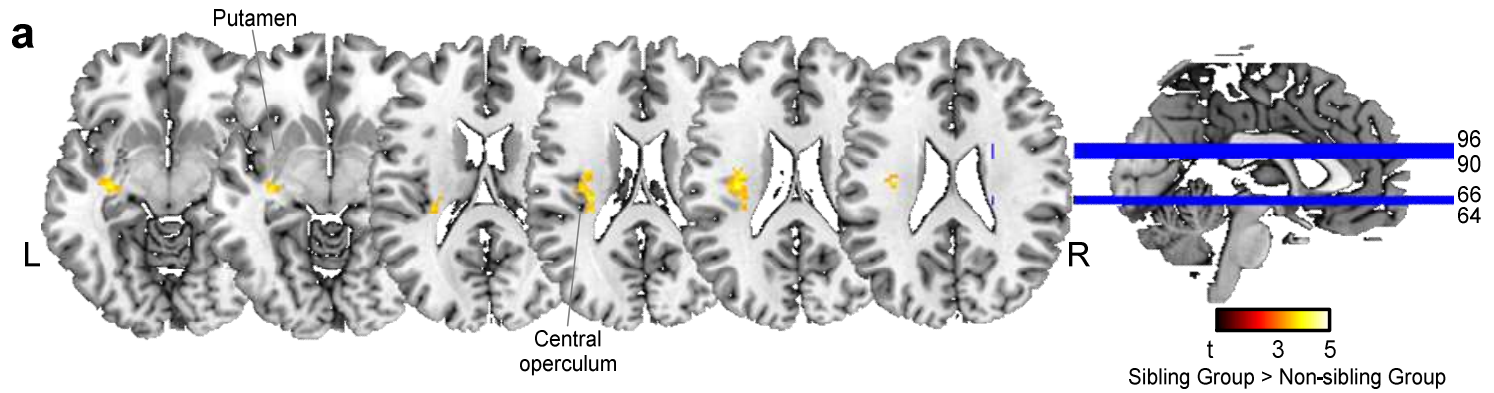
the error bar indicates the 10th and 90th percentiles. Difference was significant between the two groups ($P < 0.001$) c

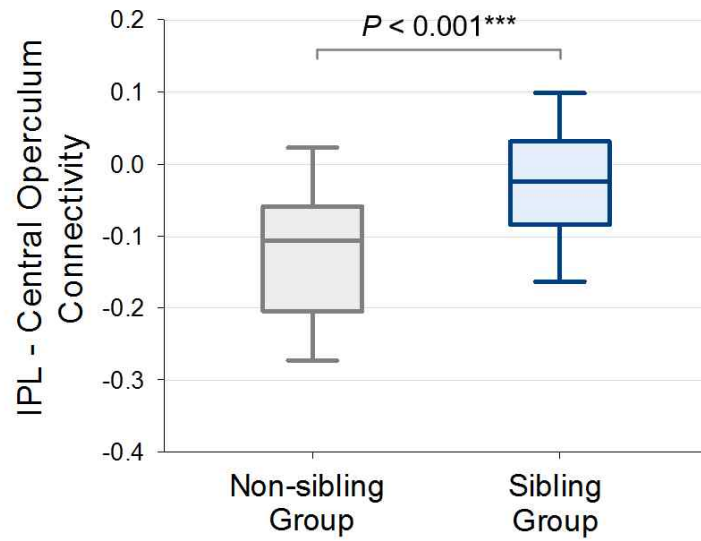
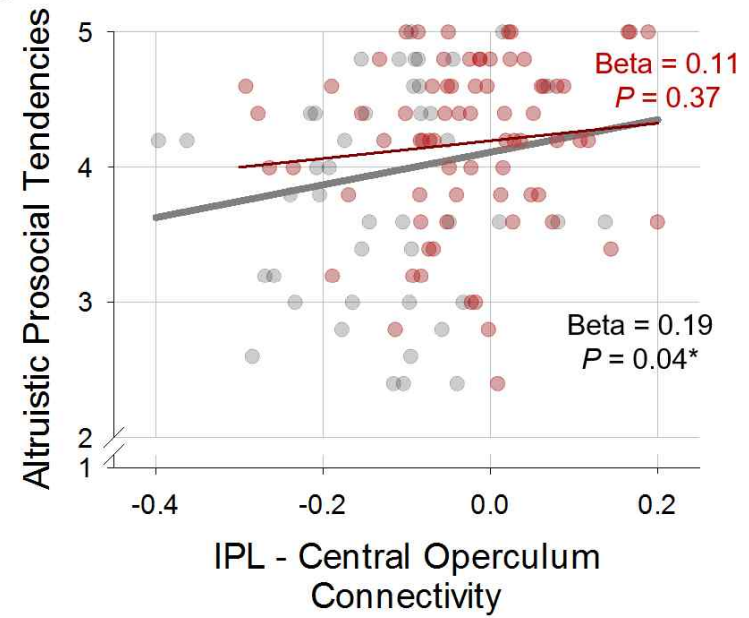
Correlation between altruistic prosocial tendencies and the functional connectivity between the mPFC and clusters including the hippocampus and pallidum.

Altruistic prosocial tendencies were measured using prosocial tendencies measure (PTM). The thick grey solid line represents the linear fitted line for the entire sample, for which a positive correlation was observed (beta = 0.32, $P < 0.001$). The thin red solid line is the linear fitted line for the sibling group, for which a positive correlation was also observed (beta = 0.26, $P = 0.03$).

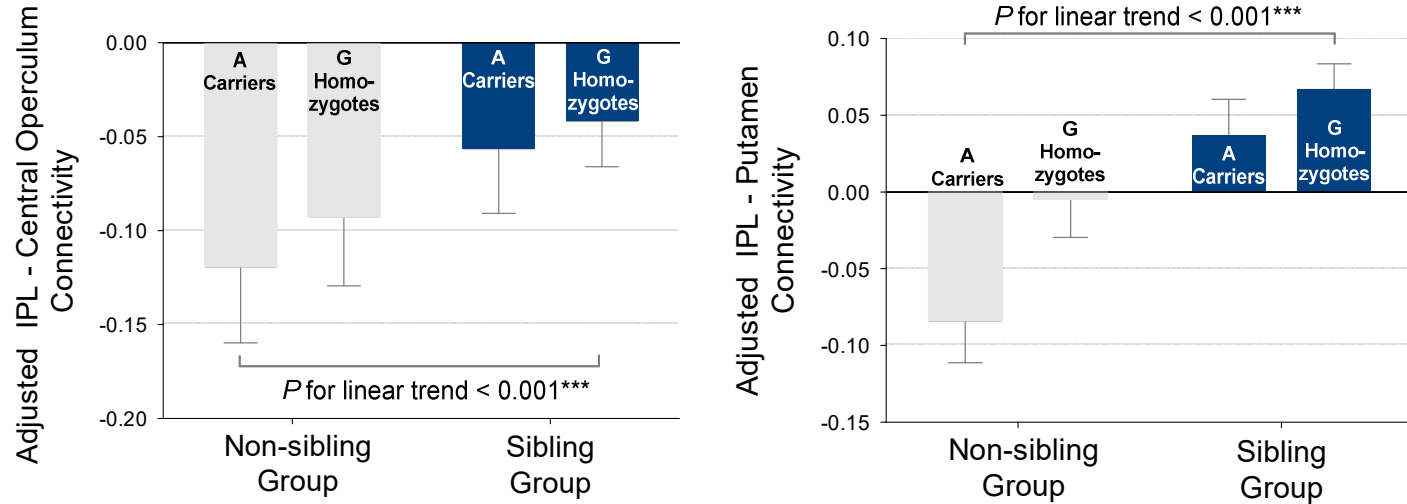
* P value < 0.05, *** P value < 0.001

Figure 5. Increased seed-based functional connectivity in the bilateral inferior parietal lobule-seed region in sibling group



b**c**

d

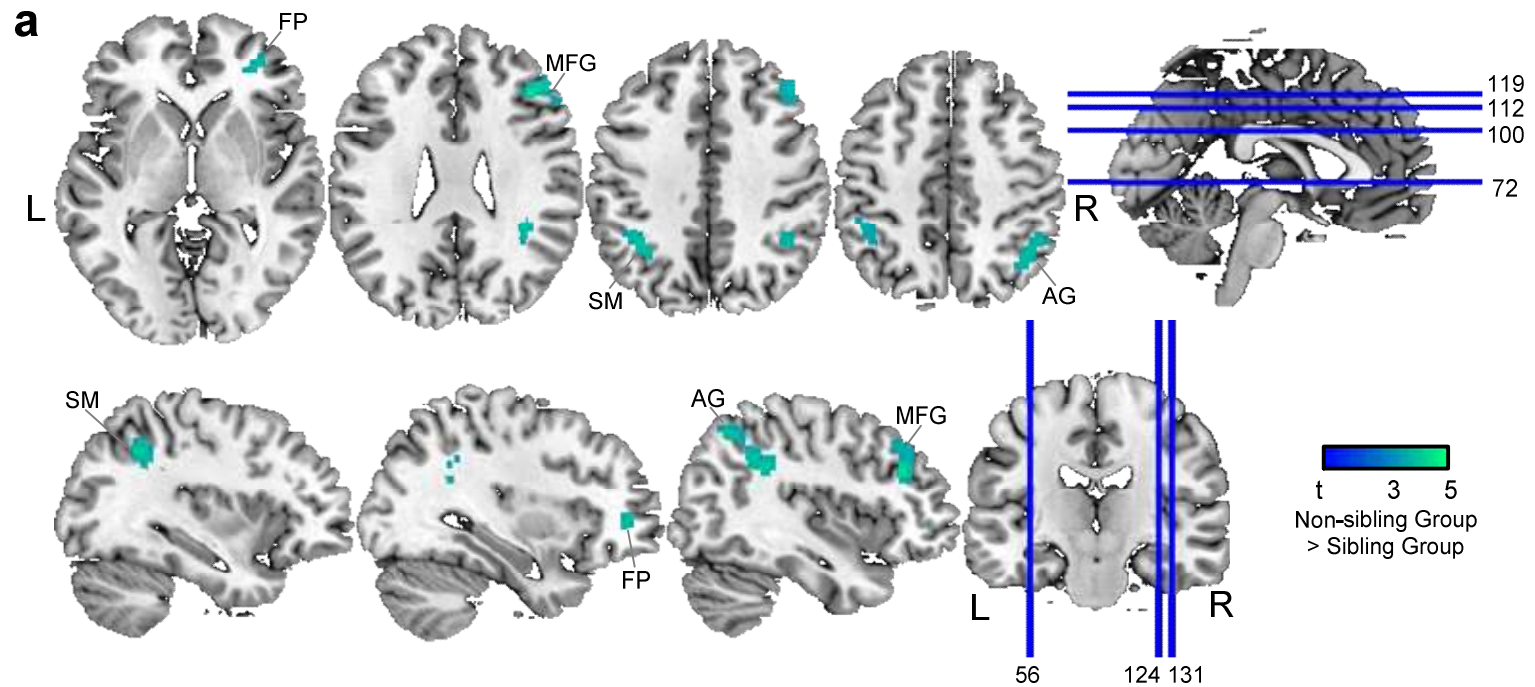


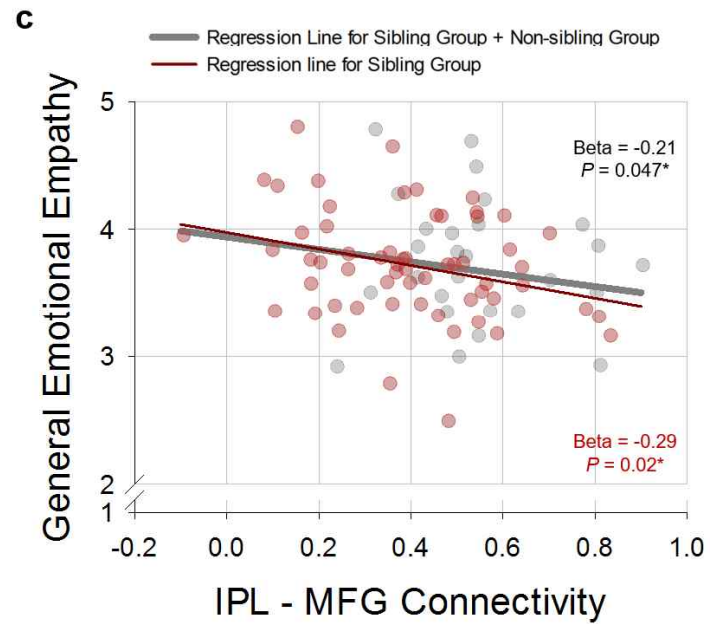
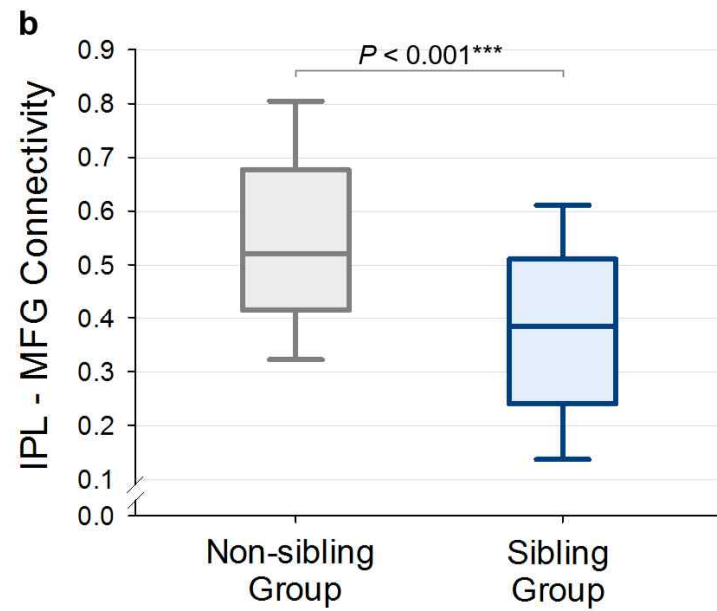
rs11131149 (OXTR)

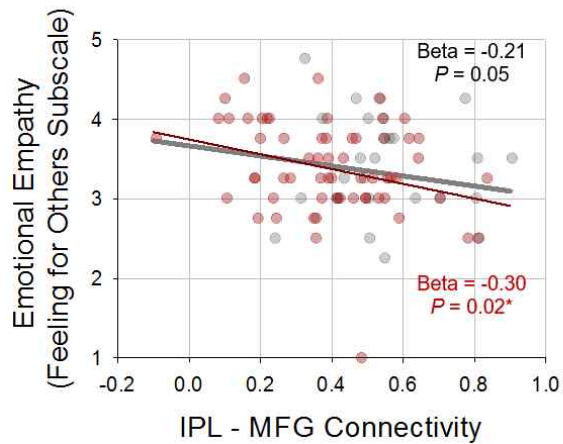
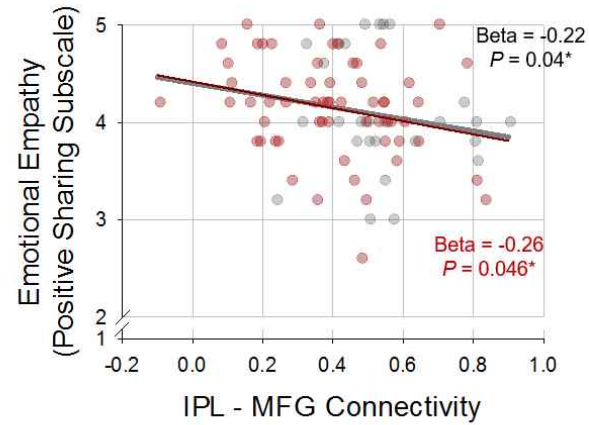
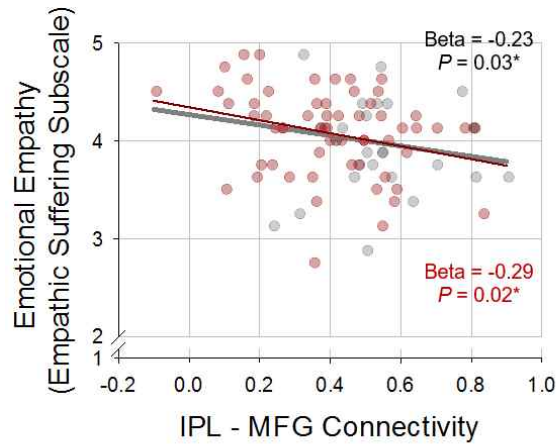
a Clusters which showed significantly higher functional connectivity in sibling group than in non-sibling group (seed: bilateral inferior parietal lobule, bilateral IPL). Clusters satisfying a combinatory criterion of a height threshold $P < 0.001$, and cluster threshold $p < 0.05$ were described. **b** Comparison of functional connectivity between the bilateral IPL and clusters including the central operculum in non-sibling group and sibling group. The short horizontal line in the box plot displays the median (-0.11 in non-sibling group, and -0.02 in sibling group), the shaded box represents the first-to-third interquartile range, and the error bar indicates the 10th and 90th percentiles. **c** Correlation between altruistic prosocial tendencies and the functional connectivity between the bilateral IPL and clusters including the central operculum. Altruistic prosocial tendencies were measured using prosocial tendencies measure (PTM). The thick grey solid line represents the linear fitted line for the entire sample, for which positive correlation was observed ($\beta = 0.19$, $P = 0.04$). The thin red solid line is the linear fitted

line for the sibling group, for which the relationship was not significant ($\beta = 0.11$, $P = 0.37$). **d Functional connectivity of the bilateral IPL-central operculum and -putamen by the rs11131149 (OXTR) polymorphism.** We compared the functional connectivity between the bilateral IPL and the central operculum or putamen amongst four groups: non-sibling group members with A carriers ($n = 17$) or G homozygotes ($n = 21$), and sibling group members with A carriers ($n = 24$) or G homozygotes ($n = 48$). There was a positive linear trend (IPL-central operculum, P for linear trend < 0.001 ; IPL-putamen, P for linear trend < 0.001), with sibling group members G homozygotes having the greatest connectivity followed by those with A carriers, non-sibling group members with G homozygotes, and those with A carriers. The error bar represents the standard error of the mean.
* P value < 0.05 , *** P value < 0.001

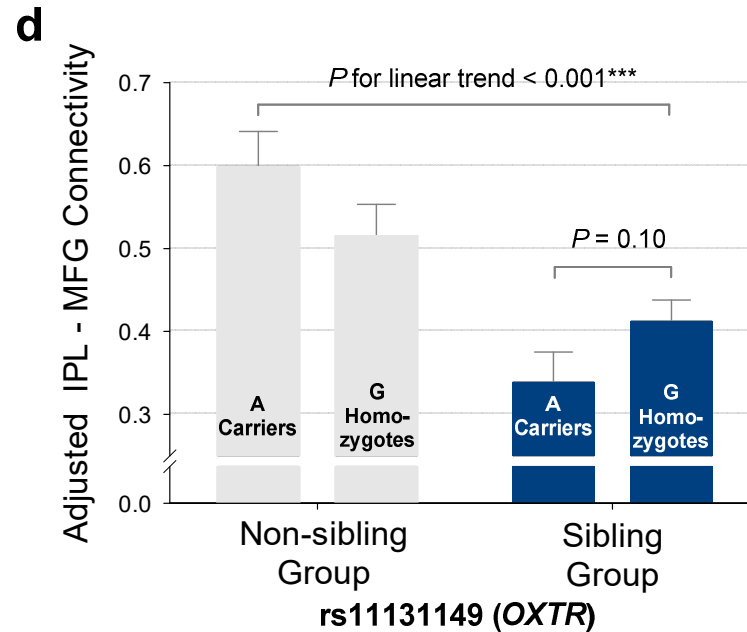
Figure 6. Decreased seed-based functional connectivity in the bilateral inferior parietal lobule-seed region in sibling group







— Regression Line for Sibling Group + Non-sibling Group
— Regression line for Sibling Group



a Clusters which showed significantly reduced functional connectivity in sibling group than in non-sibling group (seed: bilateral inferior parietal lobule, bilateral IPL). Clusters satisfying a combinatory criterion of a height threshold $P < 0.001$, and cluster threshold $p < 0.05$ were described. **b** Comparison of functional connectivity between the bilateral IPL and clusters including the middle frontal gyrus (MFG) in non-sibling group and sibling group. The short horizontal line in the box plot displays the median (0.52 in non-sibling group, and 0.38 in sibling group), the shaded box represents the first-to-third interquartile range, and the error bar indicates the 10th and 90th percentiles. Difference was significant between the two groups ($P < 0.001$). **c** Correlation between emotional empathy and functional connectivity between the bilateral IPL and clusters including the

MFG. Emotional empathy measures were obtained using multi-dimensional emotional empathy scale (MDEES). The thick grey solid line represents the linear fitted line for the entire sample, and the thin red solid line is the linear fitted line for the sibling group. Subscale scores of general empathy, empathic suffering, and positive sharing were individually negatively correlated with functional connectivity between the bilateral IPL and the MFG (general empathy, whole sample, $\beta = -0.21$, $P = 0.047$, sibling group, $\beta = -0.29$, $P = 0.02$; empathic suffering, whole sample, $\beta = -0.23$, $P = 0.03$, sibling group, $\beta = -0.29$, $P = 0.03$; positive sharing, whole sample, $\beta = -0.22$, $P = 0.04$, sibling group, $\beta = -0.26$, $P = 0.046$). For the subscale score of feeling for others, significant negative correlation was only observed in sibling group (whole sample, $\beta = -0.21$, $P = 0.05$; sibling group, $\beta = -0.30$, $P = 0.02$).

d Functional connectivity between the bilateral IPL and the MFG by the rs11131149 (OXTR) polymorphism. We compared the functional connectivity between the bilateral IPL and MFG amongst four groups: non-sibling group members with A carriers ($n = 17$) or G homozygotes ($n = 21$), and sibling group members with A carriers ($n = 24$) or G homozygotes ($n = 48$). There was a negative linear trend (P for linear trend < 0.001), with sibling group members G homozygotes having the greatest connectivity followed by those with A carriers, non-sibling group members with G homozygotes, and those with A carriers. The error bar represents the standard error of the mean.

Abbreviations: FP, frontal pole; MFG, middle frontal gyrus; SM, supramarginal gyrus; AG, angular gyrus.

* P value < 0.05 , ** P value < 0.01 , *** P value < 0.001

고찰

1. 연구 결과 요약

본 연구는 20-30대 성인을 대상으로 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람의 뇌의 구조적, 기능적 차이를 분석하였다. 선행연구를 참고하여, 형제 관계의 유무에 따른 차이를 관찰하기 적합하도록 형제 군에는 첫째이거나 본인을 포함한 형제 수가 2명인 경우는 연구 대상군으로 포함하지 않았다. 자가보고 설문조사 결과, 예상했던 바와 같이, 형제 군이 외동 군에 비하여 이타적 친사회적 경향을 가진 것으로 나타났다. 다차원 정서적 공감 척도(Multi-dimensional emotional empathy scale, MDEES)를 사용하여 측정한 공감 능력 및 사회 공급 척도(SPS) 점수에는 두 군간 차이가 없는 것으로 나타났다.

구조적 자기공명영상 분석 결과, 본 연구의 관심 영역(region of interest, ROI) 중, 좌측 하두정엽(Inferior parietal lobule, IPL) 피질의 두께가 형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 두꺼운 것으로 나타났으며, 외동 군에서는 사회공급척도(social provisions scale, SPS) 총점이 높을수록 좌측 IPL 피질 두께가 유의하게 두꺼운 것으로 관찰되었다. 또한, *OXTR* 유전자 다형성에 대하여, 좌측 IPL 피질의 두께가 rs11131149의 G 동형접합체(homozygotes)를 가지는 형제 군에서 가장 두껍고, 이어서 A 유전자형 보유자(carriers)를 가진 형제

군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군 순으로 얹아지는 선형적 양상이 관찰되었다.

관심 영역 간(ROI-to-ROI) 기능적 연결성 분석 결과, 양측 IPL과 양측 편도체의 연결성이 형제 군에서 외동 군에 비해 높게 나타났으며, 이 연결성은 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계를 가지는 것으로 관찰되었다.

관심영역을 seed로 전체 뇌 voxel 간(seed-to-voxel) 기능적 연결성 분석 결과 정중전전두엽(medial prefrontal cortex, mPFC)과 해마(hippocampus) 및 창백핵(pallidum)을 포함하는 군집의 연결성, 양측 IPL과 조가비핵(putamen)의 기능적 연결성이 형제 군에서 유의하게 높게 관찰되었다. mPFC와 해마 및 창백핵 영역의 기능적 연결성은 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 거울 신경 시스템(mirror neuron system, MNS)를 구성하는 양측 IPL과 central operculum 간의 연결성 또한 형제 군에서 유의하게 높게 나타났으며, 이 연결성은 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계를 보였다.

IPL과 조가비핵, IPL과 central operculum의 기능적 연결성은 rs11131149의 G 동형접합체를 가지는 형제 군에서 가장 강하고, A 유전자형 보유자인 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군 순으로 약해지는 선형적 양상이 관찰되었다.

반면, 양측 IPL과 우측 각이랑(angular gyrus, AG), 우측 중간전두엽(middle frontal gyrus, MFG)과의 기능적 연결성은 형제 군에서

유의하게 낮게 나타났다. 두 기능적 연결성이 높을 수록 공감 능력은 각각 유의하게 감소하였고, rs11131149의 G 동형접합체를 가지는 형제 군에서 기능적 연결성이 가장 약하고, A 유전자형 보유자인 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군 순으로 강해지는 선형적 양상이 관찰되었다.

2. 좌측 하두정엽의 두께 차이

구조적 뇌 영상 분석 결과, 형제가 있는 사람의 좌측 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL)의 두께가 형제가 없는 사람에 비하여 유의미하게 두꺼운 것으로 관찰되었다. IPL은 거울 신경 시스템(mirror neuron system, MNS)을 구성하며, 해당 영역은 타인의 행동을 관찰할 때 활성화되는 것으로 알려져 있는데, 단순히 행동을 관찰할 때 활성화되는 것뿐만 아니라, 특정한 행동이 시작되기 전부터 활성화되어, 타인의 의도를 이해하는 것과 관련된 것으로 여겨지며(Fogassi et al., 2005), 이러한 과정을 담당하는 거울 뉴런(mirror neuron)이 실제로 존재하는 것으로 원숭이에서는 밝혀졌고, 인간에서도 존재할 것으로 제안되었다(Rizzolatti et al., 1996). IPL은 또한 타인의 의도를 파악하는 능력으로 알려진 theory of mind (ToM)와 관련된 뇌 내 네트워크의 중요한 부분 차지하는 것으로 보고되어 왔다(Denny et al., 2012; Van Overwalle, 2009). 즉, IPL은 사회적 인지 능력과 관련하여 뇌의 매우 중요한 영역이라고 할 수 있기에, 형제 관계의 유무에 따라 좌측 IPL 피질 두께에 차이가 있는 점은 상당한 의미를 갖는다고 할 수 있다.

그러나 본 연구에서는 친사회적 경향과 공감 능력이 좌측 IPL 피질 두께로 설명되지 않았는데, 그 이유로는 첫째로, 친사회적 행동, 공감 능력 등의 사회인지 능력은 단순히 뇌의 특정영역으로 설명되지 않고, 복잡한 뇌 내 process가 존재함을 고려할 수 있다.

흥미롭게도 외동 군에서 사회공급척도(social provisions scale, SPS) 총점이 높을 수록, 즉 사회적 네트워크를 통하여 인정, 지지,

의지 등의 긍정적 관계를 가질수록, IPL의 두께가 유의하게 두꺼웠으며, 형제 군에서는 이러한 관계가 나타나지 않았고, SPS 총점과 그룹 향의 교호 효과는 유의하였다. 이 결과는 형제가 없는 아이의 사회 관계가 부모와의 긍정적 관계를 통해 보완될 수 있다는 선행연구(Falbo, 2012)를 뒷받침하는 것으로 보이며, 한편으로는 형제 관계가 양질의 사회적 네트워크를 제공함을 시사한다.

3. 기능적 연결성 차이에 대한 고찰

편도체는 사회적 신호를 처리하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 선행 연구를 통하여 편도체의 크기는 인간을 포함한 영장류에서 사회적 네트워크의 크기와의 연관된 것으로 보고되었고(Barton & Aggleton, 2000; Lewis & Barton, 2006; Bickart et al., 2011), 우리나라 성인을 대상으로 편도체의 구조와 공감지수의 연관성을 분석한 연구에서는 우측 편도체의 측기저핵 영역이 여성에서 공감지수와 유의미한 관계가 있다고 보고하였다(조한별, 2014). 또한 자폐 아동에서는 편도체의 측기저핵 영역의 구조이상이 보고되기도 하였다(Kim et al., 2010). 구조뿐만 아니라 편도체의 기능적 연결성과 관련하여서는, 정중전전두엽, 하전두엽과 편도체의 연결성이 공감, 감정 조절과 관련된 것으로 보고되었고(Banks et al., 2007), 자폐 스펙트럼 장애 환자에서는 편도체와 정중전전두엽의 기능적 연결성이 낮은 것으로 보고되었다(von dem Hagen et al., 2013).

본 연구에서는, ROI-to-ROI 분석에서는 편도체와 양측 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL)의 연결성과, seed-to-voxel 분석에서는 해마, 창백핵을 포함하는 군집과 정중전전두엽의 연결성, 조가비핵과 양측 IPL의 연결성이 형제 군에서 유의하게 높은 것으로 관찰되었을 뿐만 아니라 일부 연결성이 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계가 나타났다. 이는 편도체와 정중전전두엽의 기능적 연결성과 공감능력의 관계를 보고한 선행연구와는 상당히 일치하는 결과이며, 공감 감정의 처리에 있어 편도체의 중요성을 보고한 선행연구를 뒷받침한다.

또한 피질과 피질의 연결성 뿐만아니라, 피질 하 구조물인 편도체와, 조가비핵, 창백핵과 정중전전두엽 및 IPL의 기능적 연결성이 형제 군에서 강하게 관찰되었고, 해당 연결성과 이타적 친사회적 경향과 양의 상관관계가 있는 것으로 관찰된 점은, 두 군의 사회적 특징의 차이가 의식적인 고위 인지기능에서만이 아닌, 아마도 조금 더 기본적인 무의식적일 수 있는 뇌 내 정보처리와도 관련되어 있을 가능성을 시사한다.

Central operculum과 그 주변 부위는 언어 처리와 관련된 것으로 알려진 브로카(Broca) 영역을 포함한다. 브로카 영역은 IPL과 함께 모방(imitation), 공감, 정신화(mentalizing) 등의 사회적 인지와 관련된 거울 신경 시스템(mirror neuron system, MNS)을 구성하며(Rizzolatti et al., 1996; Rizzolatti & Craighero, 2004), 브로카 영역은 IPL로부터 강한 신경 신호를 전달받는 것으로 알려져있다(Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Matelli et al., 1986; Petrides & Pandya, 1984). MNS는 타인의 행동과 감정을 관찰했을 때 활성화되며, 타인의 행동에 내재된 의도, 감정을 이해하는 것과 관련된 것으로 보고되고 있다(Rizzolatti & Craighero, 2004; Lacoboni & Dapretto, 2006). 자폐 스펙트럼 장애 환자에서 나타나는 사회적 고립 현상(social isolation) 또한 MNS의 기능장애로 설명되고 있다(Hadjikhani et al., 2006). 다른 사람의 행동을 모방하는 행동은 영유아기부터 발달하지만(Meltzoff & Moore, 1977), 해당 시기의 모방 행동의 발달이 MNS의 발달과도 관련이 되었는지는 아직 밝혀지지 않았다. 손아래 형제관계에 있는 아이가 손위 형제를 관찰함으로써

사회적 인지 능력의 발달이 일어난다는 선행 연구(Dunn, 1983; Dunn & Munn, 1986) 등을 종합하여 생각하였을 때, 본 연구에서 MNS를 구성하는 양측 IPL과 central operculum의 연결성이 형제 군에서 외동 군에 비하여 높게 나타난 점은 형제간 사회적 상호작용이 MNS의 발달과 관련되어 있을 가능성을 시사한다. 그러나 IPL과 central operculum의 기능적 연결성이 형제 군에서 강한 것이 형제 간 상호작용을 통한 발달의 결과인지 인과관계를 밝히기 위해서는 종적 관찰 연구가 필요하다. 양측 IPL과 central operculum의 연결성은 이타적 친사회적 경향이 양의 상관관계를 가지는 것으로 본 연구에서 관찰되었는데, 이는 사회적 인지와 관련된 신경 처리 과정에 MNS가 관여하는 것으로 보고한 Schulte-Ruther (2007)등의 선행연구를 뒷받침한다.

형제 군에서 외동 군에 비하여 유의하게 낮은 기능적 연결성이 관찰된 곳은 다음과 같이 구분할 수 있다: (1) 양측 IPL과 전두엽 영역(우측 중간 전두엽, 우측 전두극), (2) 양측 IPL과 IPL의 주변 영역(우측 각이랑, 좌측 모서리위이랑), (3) 후측대상피질(posterior cingulate cortex)와 좌측 후두극(occipital pole). 이 중, 양측 IPL과 중간 전두엽의 기능적 연결성이 외동 군에서 유의하게 높게 관찰된 것은 자폐 스펙트럼 장애 환자가 대조군에 비하여 중/상 전두회(middle/superior frontal gyrus)와 IPL영역의 연결성이 낮게 나타난 선행 연구와 상당히 일치하는 결과이다(Cherkassky et al., 2006). 중간 전두엽(middle frontal gyrus), 전두극(frontal pole) 등 전두엽 영역과 IPL의 연결성은 비사회적 활동에 관련된 주의력 관련

네트워크(attention pathway)로써(Vossel et al., 2014), 휴지기
 네트워크(default mode network, DMN) 및 social brain network
 (SBN)와는 배타적(mutually exclusive)으로 활성화되는 것으로 알려져
 있으며(Scolari et al., 2015), 본 연구 결과 외동 군에서 기능적
 연결성이 형제 군에 비하여 높게 나타난 점은 DMN 혹은 SBN의
 기능적 연결성이 외동 군에서 상대적으로 낮을 수 있는 가능성을
 간접적으로 시사한다. 또한 양측 IPL-중간 전두엽의 기능적 연결성이
 공감 능력과 음의 상관관계를 가지는 것으로 관찰되었는데, 이 또한
 외동 군에서 SBN의 기능적 연결성이 상대적으로 감소해 있을
 가능성에 대한 근거로 해석할 수 있다. 한편 IPL과 각이랑(angular
 gyrus, AG) 및 모서리위이랑(supramarginal gyrus, SM) 영역은
 해부학적으로는 위치가 인접해 있고, 기능적 자기공명영상 연구에서는
 측두두정접합(temporoparietal junction, TPJ)를 칭하는 해부학적 표지로
 혼용되어왔다. 측두두정접합 영역을 해부학적이 아닌 기능적 영역으로
 구획하였을 때는 그 크기의 개인별 편차가 큰 것으로
 보고되었다(Caspers et al., 2006). 본 연구의 seed-to-voxel 분석에서
 IPL-AG, IPL-SM의 연결성에 군 간 유의한 차이가 있는 것으로
 관찰되었으나 세 영역의 기능적 일치성을 고려하였을 때 해석에
 주의가 필요할 것으로 생각된다. 이에 대하여, 기능적 자기공명영상의
 또 다른 분석 방법인 ICA(independent component analysis)를 통하여,
 본 연구 특이적 휴지기 네트워크를 추출하여 TPJ 영역을 포함하는
 휴지기 네트워크 내의 연결성을 군간 비교하였을 때에는 유의한
 차이가 없음을 확인하였다. IPL-AG, IPL-SM의 기능적 연결성과 공감

능력, 이타적 친사회적 경향의 상관관계를 분석하였을 때는, 양측 IPL-AG에서, MDEES의 하위 항목 중, **positive sharing**과 유의미한 음의 상관관계를 보였으며 해당 결과는 부록으로 제시하였다 (부록 1).

상기의 고찰을 종합하였을 때, 본 연구에서 관찰된 IPL과 조가비핵 영역 및 편도체의 연결성, 정중전전두엽과 창백핵 영역의 연결성, 그리고 IPL과 **central operculum**의 연결성은, 사회적 인지와 관련된 기능적 연결성으로, 형제 군에서 해당 부위가 발달하였고, 일부 연결성은 이타적 친사회적 경향과도 양의 상관관계가 관찰되어 형제인 사람과 외동인 사람의 이타적 친사회적 경향의 차이를 설명하는 근거로 볼 수 있으며, IPL과 중간 전두엽의 연결성은, 주의 회로를 구성하는 주요 기능적 연결성으로, 외동 군에서 주의 연결성과 배타적으로 활성화되는 DMN 혹은 SBN 네트워크가 간접적으로 감소하여 있을 가능성을 시사한다. 그러나 본 연구 결과를 형제 관계의 상호작용을 통한 뇌 발달의 결과로 해석하기 위해서는 추후 종적 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. *OXTR* 유전자 다형성과 뇌 구조, 기능적 연결성의 연관성

OXTR 유전자 다형성은 사회적 특징 및 사회성과 관련된 뇌 구조와 기능적 연결성을 조절하는 것으로 알려져 있다(Fineberge, 2017). 보다 구체적으로 rs11131149 단일염기 유전자 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)의 경우 어린이를 대상으로 진행된 연구에서, G 대립유전자(allele)을 가지는 경우가 A 대립유전자를 가지는 경우와 비교하였을 때, 사회적 인지기능 및 마음 이론(theory of mind) 관련 기능이 좋은 것으로 보고되었다(Wade et al., 2014; Wade et al., 2015). 행동적 특성뿐만 아니라 뇌 구조와 기능적 차이를 관찰한 연구에서는, rs53576의 A 대립유전자를 가지는 경우, 남성에서 우측 편도체의 부피가 크며, 부정적 감정을 처리할 때 편도체의 활성화가 낮은 것으로 관찰되었다(Tost et al., 2010). 참고로, rs53576은 rs11131149와 연관 불평형(linkage disequilibrium, LD) 관계이며, rs53576의 A 대립유전자와 G 대립유전자는 각각 rs11131149의 G 대립유전자와 A 대립유전자와 연관되어 함께 유전될 가능성이 높다. 각 SNP의 차이가 사회적 인지를 어떻게 조절하는지에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않는 것이다.

본 연구 결과, 구조적 뇌영상 분석에서 좌측 하두정엽(inferior parietal lobule, IPL)의 피질 두께, 그리고 기능적 뇌영상 분석에서 양측 IPL과 central operculum의 연결성, 양측 IPL과 조가비핵, 중간 전두엽의 기능적 연결성의 경우, rs11131149의 G 동형접합체(homozygotes)를 가지는 형제 군, A 유전자형

보유자(carriers)인 형제 군, G 동형접합체를 가진 외동 군, 마지막으로 A 유전자형 보유자인 외동 군으로 갈수록 피질 두께 혹은 기능적 연결성이 높아지거나 혹은 낮아지는 선형적 양상이 관찰되었다. 해당 결과는 *OXTR* 유전자 다형성의 사회적 인지의 조율과 관련하여 rs11131149 의 조절 방향을 보고한 선행 연구를 뒷받침한다고 할 수 있다. 그러나, 특히 형제 군 내에서 유전자 다형성에 의한 피질 두께 및 기능적 연결성의 차이가 유의하지 않았던 점은, 유전자다형성에 의한 피질 두께 및 기능적 연결성의 조절이 형제 간의 상호작용에 의존하는 것은 아닐 가능성을 시사한다.

5. 연구의 장점 및 의의

본 연구는 형제가 있는 사람과 형제가 없는 사람의 사회성 차이를 다중 자기공명영상 연구방법을 통하여 살펴봄으로써 두 군간 사회적 특징의 차이를 생물학적 근거를 통하여 설명한 최초의 연구이다. 형제가 있는 사람과 없는 사람의 사회성 차이는 주로 심리학 연구를 통하여 심리나 행동관찰을 통하여 제시되었고, 이러한 연구 방법은 관찰하는 사람의 주관적 평가, 관찰하는 환경 등의 영향을 받을 수 있다. 이는 국내 선행 연구를 종합해보아도 일관된 결론이 관찰 되지 않았다. 이에, 본 연구는 사회적 특성의 차이를 생물학적이고 객관적인 근거를 바탕으로 설명하는 최초의 연구로써 의의가 있으며, 사회적 인지 처리에 관여하는 생물학적 기전을 관찰하는 연구 디자인으로써 형제 군과 외동 군을 비교하는 것이 효과적임을 제안하였다.

본 연구는 임상적으로 유의미한 우울, 불안 증상이 없는 건강한 젊은 성인을 대상으로 수행되었다. 사회적 인지의 뇌 내 메커니즘을 밝히기 위한 종전의 환자-대조군 연구들은 주로 사회성이 결핍되어있는 자폐 스펙트럼 환자, 조현병 환자, 혹은 우울, 불안 증상이 있는 사람을 대상으로 진행된 경우가 많았고, 이 경우 사회적 특징뿐만 아니라 질병의 다른 특징들을 함께 고려해야 하기 때문에, 연구결과를 해석함에 있어 제약이 있다고 할 수 있다. 본 연구와 같이 연구 대상군과 대조군이 모두 건강한 경우, 효과를 관찰하기 위한 표본의 크기가 커지는 단점이 있을 수 있으나, 뇌의 구조적, 기능적

차이가 질병의 다른 메커니즘이 아닌 사회성 차이에 기인한 것으로 해석할 수 있는 장점이 있다.

또한 본 연구에서는 구조적 자기공명영상과 휴지기 기능적 자기공명영상 두 가지 종류의 영상을 동시에 분석하였을 뿐만 아니라 휴지기 기능적 자기공명영상 분석에도 ROI-to-ROI 와 seed-to-voxel 분석의 서로 다른 두 가지 분석방법을 적용함으로써 각 분석 방법의 단점을 보완하고, 하두정엽을 포함한 사회적 인지와 관련된 뇌 영역에 대한 다양한 측면의 정보를 얻은 장점이 있다.

6. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

본 연구 결과는 단면 연구이므로 본 연구 결과 나타난 이타적 친사회적 경향 및 뇌의 구조적, 기능적 차이를 형제간 상호작용에 따른 뇌 발달의 결과로 해석하기는 어렵다. 인과 관계를 밝히기 위해서는 사회성 및 뇌 발달 시기를 고려하여 유아기, 청소년기를 포함한 종적 관찰 연구가 필요할 것이다.

정서 발달 및 사회성 발달을 연구한 선행연구에서는, 어린 시절 아이의 정서 발달에는 부모 등 주변 어른들과의 상호작용이 중요하며, 특히 어머니와의 상호작용이 큰 영향을 미치는 것으로 보고하였다(Denham et al., 1997; Suess et al., 1992). 어머니의 우울 정도 또한 아이의 정서 발달에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Harnish et al., 1995; Luoma et al., 2001). 이에 따라, 본 연구에서는 측정하지 못하였으나, 추후 시행되는 연구에서는 부모와 아이의 상호작용, 아이 양육 당시의 어머니의 우울감 등에 대하여 측정하는 것을 고려할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과 본 연구의 연구대상자 수는 형제 군 75명, 외동 군 50명으로, 국내 및 국외에서 수행된 타 연구에 비하여 적은 수이다. 많은 수의 voxel을 비교한 seed-to-voxel 뇌영상 분석에서 다중 비교 보정을 하는 등, 우연에 의하여 결과가 유의하게 나왔을 가능성을 통제하기 위한 노력을 하였지만, 사회적 특징 및 뇌의 구조적, 기능적 차이에는 복잡하고 다양한 형제 간의 상호작용의 특성, 가족 내 갈등 요소 등 고려할 요소가 많으므로, 향후 연구에서는 윤리적 기준에 근거하여 충분한 사람을 대상으로 연구를 진행할 것을

제안한다.

본 연구 결과는 대한민국 20-30대의 젊은 성인에 한정된 결과이며, 다른 인구학적 특성을 가진 타 집단에 본 연구결과를 일반화 하기는 어렵다.

마지막으로, 본 연구는 한정된 연구대상자를 대상으로 충분한 효과크기가 보고된 선행 연구를 참고하여 형제 군에서 첫째를 제외하고 본인을 포함한 형제 수가 2명이면 제외하는 등, 형제군 선정에 주의를 기울여 진행하였다. 그러나 이 과정에서 우리나라 자녀 구성의 큰 부분을 차지하는 형제 수가 2명인 경우가 제외된 것이 한계점으로, 향후 연구에서는 형제 수가 2명인 경우를 포함한다면, 뇌와 사회성 발달과 관련하여 조금 더 사회적 통찰을 줄 수 있는 연구가 진행될 수 있을 것 생각된다.

참고문헌

1. Adler, A. (1930). Problems of Neurosis, ed. Philippe Marrit, New York: Cosmopolitan Book Co, 166.
2. Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 60, 693-716.
3. Aggleton, E. J., Everitt, B. J., Cardinal, R. N., & Hall, J. (2000). The amygdala: a functional analysis.
4. Azmitia, M., & Hesser, J. (1993). Why siblings are important agents of cognitive development: A comparison of siblings and peers. *Child Dev*, 64(2), 430-444.
5. Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2(4), 303-312. doi:10.1093/scan/nsm029
6. Barger, N., Stefanacci, L., & Semendeferi, K. (2007). A comparative volumetric analysis of the amygdaloid complex and basolateral division in the human and ape brain. *American Journal of Physical Anthropology*, 134(3), 392-403.
7. Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S. C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(3), 355-364.
8. Barrett, L., Dunbar, R., & Lycett, J. (2002). Human evolutionary psychology: Princeton University Press.
9. Barton, R. A., & Aggleton, J. P. (2000). Primate evolution and the amygdala.

10. Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*, 37(1), 90-101.
doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
11. Bickart, K. C., Wright, C. I., Dautoff, R. J., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F. (2011). Amygdala volume and social network size in humans. *Nat Neurosci*, 14(2), 163-164. doi:10.1038/nn.2724
12. Black, S. E., Grönqvist, E., & Öckert, B. (2016). Born to lead? The effect of birth order on non-cognitive abilities. Retrieved from
13. Branje, S. J., van Lieshout, C. F., van Aken, M. A., & Haselager, G. J. (2004). Perceived support in sibling relationships and adolescent adjustment. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(8), 1385-1396.
doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00845.x
14. Brody, G. H. (1998). Sibling relationship quality: its causes and consequences. *Annu Rev Psychol*, 49, 1-24.
doi:10.1146/annurev.psych.49.1.1
15. Brody, G. H. (2004). Siblings' direct and indirect contributions to child development. *Current Directions in Psychological Science*, 13(3), 124-126.
16. Brody, G. H., Kim, S., Murry, V. M., & Brown, A. C. (2003). Longitudinal direct and indirect pathways linking older sibling competence to the development of younger sibling competence. *Developmental Psychology*, 39(3), 618.
17. Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by design and nature*: Cambridge, MA: Harvard University Press.

18. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
19. Buhrmester, D., & Furman, W. (1990). Perceptions of sibling relationships during middle childhood and adolescence. *Child Dev*, 61(5), 1387-1398.
20. Carlo, G., & Randall, B. A. (2002). The development of a measure of prosocial behaviors for late adolescents. *J Youth Adolesc*, 31(1), 31-44.
21. Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp*, 30(8), 2313-2335. doi:10.1002/hbm.20671
22. Carter, C. S. (2014). Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu Rev Psychol*, 65, 17-39.
23. Caruso, D. R., & Mayer, J. D. (1998). A measure of emotional empathy for adolescents and adults. Unpublished manuscript, 713-726.
24. Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, 33(2), 430-448.
25. Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 422-445.
26. Chai, X. J., Castanon, A. N., Ongur, D., & Whitfield-Gabrieli, S. (2012). Anticorrelations in resting state networks without global signal

regression. *Neuroimage*, 59(2), 1420-1428.

doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.048

27. Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*, 17(16), 1687-1690.

doi:10.1097/01.wnr.0000239956.45448.4c

28. Cho, Y.-J. (2008). Culture, sex-role, mutual social support and adult attachment as predictors of Korean couples' relationship satisfaction. University of Missouri--Columbia.

29. Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *Am Psychol*, 59(8), 676-684. doi:10.1037/0003-066X.59.8.676

30. Cutrona, C. E., & Russell, D. W. (1987). The provisions of social relationships and adaptation to stress. *Advances in personal relationships*, 1(1), 37-67.

31. Cutrona, C. E., & Russell, D. W. (1990). Type of social support and specific stress: Toward a theory of optimal matching.

32. Decety, J., Jackson, P. L., Sommerville, J. A., Chaminade, T., & Meltzoff, A. N. (2004). The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation. *Neuroimage*, 23(2), 744-751. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.025

33. Dempster, E. L., Burcescu, I., Wigg, K., Kiss, E., Baji, I., Gadoros, J., . . . Barr, C. L. (2007). Evidence of an association between the vasopressin V1b receptor gene (AVPR1B) and childhood-onset mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1189-1195. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1189

34. Denham, S. A., Mitchell-Copeland, J., Strandberg, K., Auerbach, S., & Blair, K. (1997). Parental contributions to preschoolers' emotional competence: Direct and indirect effects. *Motivation and emotion*, 21(1), 65-86.
35. Denny, B. T., Kober, H., Wager, T. D., & Ochsner, K. N. (2012). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*, 24(8), 1742-1752.
doi:10.1162/jocn_a_00233
36. Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Hyman, B. T. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980.
37. Dunbar, R. (1998). The social brain hypothesis. *brain*, 9(10), 178-190.
38. Dunn, J. (1983). Sibling relationships in early childhood. *Child Dev*, 787-811.
39. Dunn, J., & Munn, P. (1986). Siblings and the development of prosocial behaviour. *International Journal of Behavioral Development*, 9(3), 265-284.
40. Dziobek, I., Bahnemann, M., Convit, A., & Heekeren, H. R. (2010). The role of the fusiform-amygdala system in the pathophysiology of autism. *Arch Gen Psychiatry*, 67(4), 397-405.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.31

41. Ebstein, R. P., Knafo, A., Mankuta, D., Chew, S. H., & San Lai, P. (2012). The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Hormones and behavior*, 61(3), 359-379.
42. Eisenberg, N., Fabes, R. A., & Spinrad, T. (2006). *Handbook of child psychology*.
43. Erik, E. (1968). *Identity: Youth and crisis*: New York: Norton.
44. Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., . . . Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization. *PLoS Comput Biol*, 5(5), e1000381. doi:10.1371/journal.pcbi.1000381
45. Falbo, T. (2012). Only Children: An Updated Review. *Journal of Individual Psychology*, 68(1).
46. Falbo, T., & Poston, D. L., Jr. (1993). The academic, personality, and physical outcomes of only children in China. *Child Dev*, 64(1), 18-35.
47. Fineberg, S. K., & Ross, D. A. (2017). Oxytocin and the Social Brain. *Biol Psychiatry*, 81(3), e19-e21. doi:10.1016/j.biopsych.2016.11.004
48. Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
49. Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*, 308(5722), 662-667. doi:10.1126/science.1106138

50. Furman, D. J., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2011). Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology*, 36(6), 891-897.
doi:10.1016/j.psyneuen.2010.12.004
51. Furman, W., & Buhrmester, D. (1985). Children's perceptions of the qualities of sibling relationships. *Child Dev*, 448-461.
52. Furman, W., & Buhrmester, D. (1992). Age and sex differences in perceptions of networks of personal relationships. *Child Dev*, 63(1), 103-115.
53. Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M. I., Santarelli, M. F., Haxby, J. V., Pietrini, P., & Guazzelli, M. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull*, 79(6), 409-413.
doi:10.1016/j.brainresbull.2009.02.002
54. Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 16(10), 620-631.
doi:10.1038/nrn4005
55. Greimel, E., Nehrkorn, B., Schulte-Ruther, M., Fink, G. R., Nickl-Jockschat, T., Herpertz-Dahlmann, B., . . . Eickhoff, S. B. (2013). Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. *Brain Struct Funct*, 218(4), 929-942. doi:10.1007/s00429-012-0439-9
56. Gutkowska, J., & Jankowski, M. (2012). Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation. *Journal of neuroendocrinology*, 24(4), 599-608.
57. Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social

cognition network in autism. *Cereb Cortex*, 16(9), 1276-1282.

doi:10.1093/cercor/bhj069

58. Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32(1), 50-55.

59. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.

60. Harnish, J. D., Dodge, K. A., & Valente, E. (1995). Mother-Child Interaction Quality as a Partial Mediator of the Roles of Maternal Depressive Symptomatology and Socioeconomic Status in the Development of Child Behavior Problems. Conduct Problems Prevention Research Group. *Child Dev*, 66(3), 739-753.

61. Hedden, T., Van Dijk, K. R., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci*, 29(40), 12686-12694. doi:10.1523/JNEUROSCI.3189-09.2009

62. Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2015). A New Perspective on the Pathophysiology of Borderline Personality Disorder: A Model of the Role of Oxytocin. *Am J Psychiatry*, 172(9), 840-851.

doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020216

63. Hetherington, E. M. (1988). Parents, children, and siblings: Six years after divorce. Relationships within families: Mutual influences, 311-331.

64. Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 942-951.

65. Inoue, H., Yamasue, H., Tochigi, M., Abe, O., Liu, X., Kawamura, Y., . . . Rogers, M. A. (2010). Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biological psychiatry*, 68(11), 1066-1072.
66. Insel, T. R. (2003). Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav*, 79(3), 351-357.
67. Israel, S., Lerer, E., Shalev, I., Uzefovsky, F., Riebold, M., Laiba, E., . . . Knafo, A. (2009). The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS One*, 4(5), e5535.
68. Jacob, S., Brune, C. W., Carter, C., Leventhal, B. L., Lord, C., & Cook, E. H. (2007). Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience letters*, 417(1), 6-9.
69. Jiao, S., Ji, G., Jing, Q., & Ching, C. (1986). Comparative study of behavioral qualities of only children and sibling children. *Child Dev*, 357-361.
70. Kawamura, Y., Liu, X., Akiyama, T., Shimada, T., Otowa, T., Sakai, Y., . . . Akiskal, H. S. (2010). The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *Journal of affective disorders*, 127(1), 31-37.
71. Kellermann, T. S., Sternkopf, M. A., Schneider, F., Habel, U., Turetsky, B. I., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2012). Modulating the processing of emotional stimuli by cognitive demand. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7(3), 263-273. doi:10.1093/scan/nsq104

72. Kim, J. E., Lyoo, I. K., Estes, A. M., Renshaw, P. F., Shaw, D. W., Friedman, S. D., . . . Dager, S. R. (2010). Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67(11), 1187-1197.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.148

73. Kowal, A., Kramer, L., Krull, J. L., & Crick, N. R. (2002). Children's perceptions of the fairness of parental preferential treatment and their socioemotional well-being. *Journal of Family Psychology*, 16(3), 297.

74. Laursen, H. R., Siebner, H. R., Haren, T., Madsen, K., Gronlund, R., Hulme, O., & Henningsson, S. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with behavioral and neural correlates of empathic accuracy. *Front Behav Neurosci*, 8, 423.
doi:10.3389/fnbeh.2014.00423

75. Leuner, B., Caponiti, J. M., & Gould, E. (2012). Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*, 22(4), 861-868.

76. Lewis, K. P., & Barton, R. A. (2006). Amygdala size and hypothalamus size predict social play frequency in nonhuman primates: a comparative analysis using independent contrasts. *Journal of Comparative Psychology*, 120(1), 31.

77. Liao, W., Chen, H., Feng, Y., Mantini, D., Gentili, C., Pan, Z., . . . Zhang, W. (2010). Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *Neuroimage*, 52(4), 1549-1558. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.010

78. Liu, X., Kawamura, Y., Shimada, T., Otowa, T., Koishi, S., Sugiyama, T., . . . Tochigi, M. (2010). Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *Journal of human genetics*, 55(3), 137-141.

79. Loth, E., Poline, J. B., Thyreau, B., Jia, T., Tao, C., Lourdasamy, A., . . . Consortium, I. (2014). Oxytocin receptor genotype modulates ventral striatal activity to social cues and response to stressful life events. *Biol Psychiatry*, 76(5), 367-376.

doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.043

80. Luoma, I., Tamminen, T., Kaukonen, P., Laippala, P., Puura, K., Salmelin, R., & Almqvist, F. (2001). Longitudinal study of maternal depressive symptoms and child well-being. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(12), 1367-1374.

81. Marlin, B. J., & Froemke, R. C. (2017). Oxytocin modulation of neural circuits for social behavior. *Dev Neurobiol*, 77(2), 169-189.

doi:10.1002/dneu.22452

82. Mars, R. B., Neubert, F. X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". *Front Hum Neurosci*, 6, 189.

doi:10.3389/fnhum.2012.00189

83. Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Adalio, C. J., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., . . . Blair, R. J. (2013). Empathic responsiveness in amygdala and anterior cingulate cortex in youths with psychopathic traits. *J Child Psychol Psychiatry*, 54(8), 900-910.

doi:10.1111/jcpp.12063

84. Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M., & Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 251(3), 281-298.
doi:10.1002/cne.902510302
85. McCoy, J. K., Brody, G. H., & Stoneman, Z. (1994). A longitudinal analysis of sibling relationships as mediators of the link between family processes and youths' best friendships. *Family Relations*, 400-408.
86. McHale, S. M., Updegraff, K. A., & Whiteman, S. D. (2012). Sibling relationships and influences in childhood and adolescence. *Journal of Marriage and Family*, 74(5), 913-930.
87. Meltzoff, A. N., & Moore, M. K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198(4312), 75-78.
88. Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538.
89. Meyer-Lindenberg, A., Kolachana, B., Gold, B., Olsh, A., Nicodemus, K. K., Mattay, V., . . . Weinberger, D. R. (2009). Genetic variants in AVPR1A linked to autism predict amygdala activation and personality traits in healthy humans. *Mol Psychiatry*, 14(10), 968-975.
doi:10.1038/mp.2008.54
90. Mizumoto, Y., Kimura, T., & Ivell, R. (1997). A genomic element within the third intron of the human oxytocin receptor gene may be involved in transcriptional suppression. *Mol Cell Endocrinol*, 135(2), 129-138.

91. Molesworth, T., Sheu, L. K., Cohen, S., Gianaros, P. J., & Verstynen, T. D. (2015). Social network diversity and white matter microstructural integrity in humans. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(9), 1169-1176. doi:10.1093/scan/nsv001
92. Oettl, L. L., Ravi, N., Schneider, M., Scheller, M. F., Schneider, P., Mitre, M., . . . Kelsch, W. (2016). Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron*, 90(3), 609-621. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.033
93. Petrides, M., & Pandya, D. N. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 228(1), 105-116. doi:10.1002/cne.902280110
94. Pierce, K., Muller, R. A., Ambrose, J., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *brain*, 124(Pt 10), 2059-2073.
95. Powell, J., Lewis, P. A., Roberts, N., Garcia-Finana, M., & Dunbar, R. I. (2012). Orbital prefrontal cortex volume predicts social network size: an imaging study of individual differences in humans. *Proc Biol Sci*, 279(1736), 2157-2162. doi:10.1098/rspb.2011.2574
96. Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3), 2142-2154.
97. Radeloff, D., Ciaramidaro, A., Siniatchkin, M., Hainz, D., Schlitt, S., Weber, B., . . . Freitag, C. M. (2014). Structural alterations of

the social brain: a comparison between schizophrenia and autism. *PLoS One*, 9(9), e106539.

98. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.

doi:10.1073/pnas.98.2.676

99. Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-192.

doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230

100. Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(2), 131-141.

101. Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2016). The mirror mechanism: a basic principle of brain function. *Nat Rev Neurosci*, 17(12), 757-765. doi:10.1038/nrn.2016.135

102. Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(50), 21437-21441. doi:10.1073/pnas.0909579106

103. Rohrer, J. M., Egloff, B., & Schmukle, S. C. (2015). Examining the effects of birth order on personality. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(46), 14224-14229. doi:10.1073/pnas.1506451112

104. Rojas, D. C., Smith, J. A., Benkers, T. L., Camou, S. L., Reite, M. L., & Rogers, S. J. (2004). Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*, 161(11), 2038-2044. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2038

105. Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological science*, 17(8), 692-699.

106. Scholte, R. H., Van Lieshout, C. F., & Van Aken, M. A. (2001). Perceived relational support in adolescence: Dimensions, configurations, and adolescent adjustment. *Journal of Research on Adolescence*, 11(1), 71-94.

107. Schulte-Ruther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., & Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci*, 19(8), 1354-1372.
doi:10.1162/jocn.2007.19.8.1354

108. Schumann, C. M., Barnes, C. C., Lord, C., & Courchesne, E. (2009). Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry*, 66(10), 942-949. doi:10.1016/j.biopsych.2009.07.007

109. Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 42, 9-34.
doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009

110. Scolari, M., Seidl-Rathkopf, K. N., & Kastner, S. (2015). Functions of the human frontoparietal attention network: Evidence from neuroimaging. *Curr Opin Behav Sci*, 1, 32-39.
doi:10.1016/j.cobeha.2014.08.003

111. Selman, R. L., & Demorest, A. P. (1984). Observing troubled children's interpersonal negotiation strategies: Implications of and for a developmental model. *Child Dev*, 288-304.

112. Shanahan, L., McHale, S. M., Crouter, A. C., & Osgood, D. W. (2008). Linkages between parents' differential treatment, youth depressive symptoms, and sibling relationships. *Journal of Marriage and Family*, 70(2), 480-494.

113. Silk, J. B., Alberts, S. C., & Altmann, J. (2003). Social bonds of female baboons enhance infant survival. *Science*, 302(5648), 1231-1234. doi:10.1126/science.1088580

114. Skuse, D. H., Lori, A., Cubells, J. F., Lee, I., Conneely, K. N., Puura, K., . . . Young, L. J. (2014). Common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with human social recognition skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(5), 1987-1992.

115. Stormshak, E. A., Bellanti, C. J., Bierman, K. L., & Group, C. P. P. R. (1996). The quality of sibling relationships and the development of social competence and behavioral control in aggressive children. *Developmental Psychology*, 32(1), 79-89.

116. Suess, G. J., Grossmann, K. E., & Sroufe, L. A. (1992). Effects of infant attachment to mother and father on quality of adaptation in preschool: From dyadic to individual organisation of self. *International Journal of Behavioral Development*, 15(1), 43-65.

117. Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.

118. Tang, Y., Chen, Q., Yu, X., Xia, W., Luo, C., Huang, X., . . . Zhou, D. (2014). A resting-state functional connectivity study in patients at high risk for sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 41, 33-38. doi:10.1016/j.yebeh.2014.08.140
119. Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13936-13941.
120. Tucker, C. J., Updegraff, K. A., McHale, S. M., & Crouter, A. C. (1999). Older siblings as socializers of younger siblings' empathy. *The Journal of Early Adolescence*, 19(2), 176-198.
121. Updegraff, K. A., McHale, S. M., & Crouter, A. C. (2000). Adolescents' Sex-Typed Friendship Experiences: Does Having a Sister versus a Brother Matter? *Child Dev*, 71(6), 1597-1610.
122. Updegraff, K. A., McHale, S. M., & Crouter, A. C. (2002). Adolescents' sibling relationship and friendship experiences: Developmental patterns and relationship linkages. *Social Development*, 11(2), 182-204.
123. Van Dijk, K. R., Sabuncu, M. R., & Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 59(1), 431-438.
124. Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 30(3), 829-858. doi:10.1002/hbm.20547
125. von dem Hagen, E. A., Stoyanova, R. S., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2013). Reduced functional connectivity within and

between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(6), 694-701.

126. Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, 20(2), 150-159. doi:10.1177/1073858413494269

127. Wade, M., Hoffmann, T. J., & Jenkins, J. M. (2015). Gene-environment interaction between the oxytocin receptor (OXTR) gene and parenting behaviour on children's theory of mind. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(12), 1749-1757. doi:10.1093/scan/nsv064

128. Wade, M., Hoffmann, T. J., Wigg, K., & Jenkins, J. M. (2014). Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and children's social cognition at 18 months. *Genes Brain Behav*, 13(7), 603-610. doi:10.1111/gbb.12148

129. Whiteman, S. D., McHale, S. M., & Crouter, A. C. (2003). What parents learn from experience: The first child as a first draft? *Journal of Marriage and Family*, 65(3), 608-621.

130. Whiteman, S. D., McHale, S. M., & Crouter, A. C. (2007). Competing processes of sibling influence: Observational learning and sibling deidentification. *Social Development*, 16(4), 642-661.

131. Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*, 2(3), 125-141.

132. Wiesmann, C. G., Schreiber, J., Singer, T., Steinbeis, N., & Friederici, A. D. (2017). White matter maturation is associated with the emergence of Theory of Mind in early childhood. *Nature Communications*, 8, 14692.

133. Wu, N., & Su, Y. (2015). Oxytocin receptor gene relates to theory of mind and prosocial behavior in children. *Journal of Cognition and Development*, 16(2), 302-313.

134. Yamasue, H., Suga, M., Yahata, N., Inoue, H., Tochigi, M., Abe, O., . . . Takei, K. (2011). Reply to: Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. *Biological psychiatry*, 70(9), e41-e42.

135. Yang, Y., Raine, A., Narr, K. L., Colletti, P., & Toga, A. W. (2009). Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry*, 66(9), 986-994. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.110

136. Yirmiya, N., Rosenberg, C., Levi, S., Salomon, S., Shulman, C., Nemanov, L., . . . Ebstein, R. P. (2006). Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills. *Mol Psychiatry*, 11(5), 488-494. doi:10.1038/sj.mp.4001812

137. 김미경. (2002). 형제유무와 성역할 정체감에 따른 사회적 능력과의 관계연구. 대구대학교 교육대학원 석사학위 청구논문.

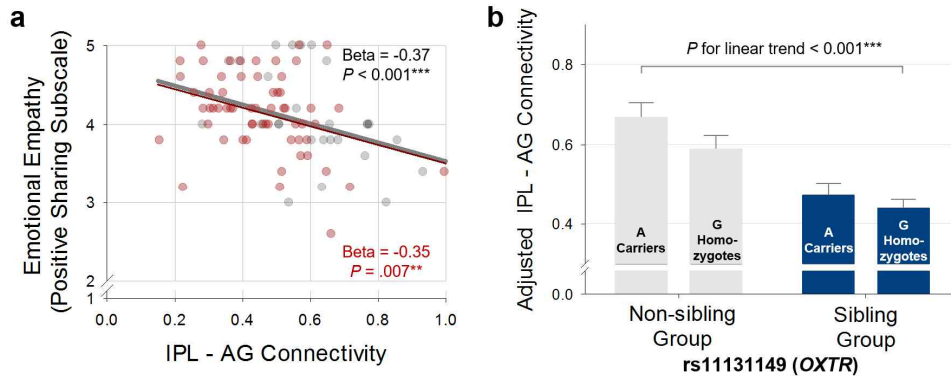
138. 김병태. (1998). 외동아와 형제아의 사회성과 자아존중감에 관한 비교 연구. *아동교육*, 7(1), 172-189.

139. 남슬기. (2015). 만 5 세 유아의 감성지능 및 자기조절력이 친사회적 행동에 미치는 영향. 경희대학교 교육대학원 석사학위 청구논문.

140. 도현심. (2002). 또래괴롭힘 피해아의 사회인구학적 특성 및 부모의 양육행동. *인간생활환경연구소 논집*, 57-71.

141. 배율미. (2014). 유아 우울 증후에 관한 연구: 형제자매 수와 출생순위를 중심으로. 幼兒 教育學論集, 18(2), 187-204.
142. 송나리, 박. (1993). 외동이의 사회적 능력 및 인지능력 발달에 관한 연구. 兒童學會誌, 14(1), 91-107.
143. 여태철, 장. (2005). 아동의 지위환경과 정서적 학대 및 불안과의 관계. 교육논총, 25(1), 341-362.
144. 조한별. (2014). 성별과 공감 경향에 따른 편도체의 구조적 특성 규명. 서울대학교 자연과학대학원 박사학위 청구논문.
145. 통계청. (2016). 2015 년 출산 통계.

Supplementary Figure 1. Partial results of seed-based functional connectivity analysis in the bilateral inferior parietal lobule-seed region (decreased)



a Correlation between emotional empathy and functional connectivity between the bilateral inferior parietal lobule (IPL) and clusters including the angular gyrus (AG). Emotional empathy was obtained using multi-dimensional emotional empathy scale (MDEES). The thick grey solid line represents the linear fitted line for the entire sample (beta = -0.37, $P < 0.001$), and the thin red solid line is the linear fitted line for the sibling group (beta = -0.35, $P = 0.007$). **b Functional connectivity between the bilateral IPL and the angular gyrus by the rs11131149 (OXTR) polymorphism.** We compared the functional connectivity between bilateral IPL and angular gyrus amongst four groups: non-sibling group members with A carriers ($n = 17$) or G homozygotes ($n = 21$), and sibling group members with A carriers ($n = 24$) or G homozygotes ($n = 48$). There was a negative linear trend (P for linear trend < 0.001), with sibling group members G homozygotes having the greatest connectivity followed by those with A carriers, non-sibling group members with G homozygotes, and those with A carriers. The error bar represents the standard error of the mean.

$^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$

Abstract

Sibling relationships and their impact on the brain development

Jiyoung Ma

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Introduction: Social interactions that take place at an early age are considered to promote emotional and social development in children by developing an understanding of other's role and perspective. In this regard, sibling relationships provide a unique social network that allows one to experience various kinds of social interactions with those who have different roles, which could further lead to a difference in sociality and its underlying neurological variations between those with and without siblings. However, there has been a lack of clear evidence to conclude that the development of sociality is differently influenced by experience of sibling relationships, nor are there any neuroimaging studies in this regard. In the present study, we investigated the difference of structural and functional characteristics in areas of the social brain between siblings and non-siblings using multimodal imaging of the brain, and examined whether this brain variation was associated with an oxytocin receptor gene polymorphism. The present study was conducted in reference to a

previous report that reported an insignificant difference between those from a two-kid family and those who are an only child.

Methods: One-hundred and twenty five young and healthy participants were divided into two groups: "sibling group" which consists of 75 participants with siblings (first-borns and children from two-kid families were excluded) and "non-sibling group" of 50 participants who are an only child. Structural and resting state functional brain magnetic resonance image (MRI) were obtained using 3T MRI scanner. Social characteristics of participants were measured using the prosocial tendencies measures (PTM), the multi-dimensional emotional empathy scale (MDEES), and the social provisions scale (SPS). Regions of interest (ROIs) were areas of the social brain, including medial prefrontal cortex (mPFC), inferior parietal lobule (IPL), posterior cingulate cortex (PCC), and amygdala. FreeSurfer software was used to measure the cortical thickness and the subcortical volume, and ROI-to-ROI and seed(ROI)-to-voxel functional connectivity analyses with 4 seed regions were conducted. Also, we examined whether the structural and functional differences in the brain were correlated with a common single-nucleotide polymorphism (SNP) in the *OXTR* gene.

Results: As expected, the sibling group reported higher altruistic prosocial tendencies compared to the non-sibling group ($\beta = 0.25$, $P = 0.005$).

(1) Participants with siblings exhibited significantly increased cortical thickness in left IPL relative to non-sibling participants controlling for age,

sex, years of education, and the estimated total intracranial volume (Cohen's $d = 0.43$, $P = 0.02$). Total score of SPS was correlated with the left IPL cortical thickness only in the non-sibling group ($\beta = 0.37$, $P = 0.04$). We found a positive linear trend, with participants in the sibling group that carry G homozygotes having the greatest IPL cortical thickness, followed by those with A carriers, non-sibling group with G homozygotes and those with A carriers (P for linear trend = 0.03).

(2) In the ROI-to-ROI analysis, higher functional connectivity (FC) between seeds in bilateral IPL and amygdala was observed in the sibling group relative to the non-sibling group (Fisher-transformed correlation coefficient = 0.07, $P = 0.02$). This FC was correlated with altruistic prosocial tendencies in the entire sample ($\beta = 0.18$, $P = 0.048$).

(3) In the seed-to-voxel analysis, sibling group showed higher FC of bilateral IPL to left putamen, and FC of mPFC to the cluster including right hippocampus and right pallidum relative to the non-sibling group (IPL-left putamen, peak $t = 3.81$, Cluster size $P = 0.04$; mPFC-hippocampus/pallidum, peak $t = 4.66$, Cluster size $P = 0.01$). The positive correlation between the FC of mPFC to hippocampus/pallidum and altruistic prosocial tendencies were significant both for the entire sample and the sibling group (entire sample, $\beta = 0.32$, $P < 0.001$; sibling group, $\beta = 0.26$, $P = 0.03$).

Furthermore, the FC of IPL to left central operculum was stronger in the sibling group relative to the non-sibling group ($\beta = 0.42$, Cluster size $P = 0.03$). Altruistic prosocial tendencies were positively associated with this FC ($\beta = 0.19$, $P = 0.04$). A similar positive linear trend was observed, with participants in the sibling group that carry G homozygotes

having the greatest FC, followed by those with A carriers, non-sibling group with G homozygotes and those with A carriers (P for linear trend < 0.001).

The sibling group showed FC of IPL to middle frontal gyrus (MFG) relative to the non-sibling group ($\beta = -0.39$, Cluster size $P = 0.004$). The general empathy score, a subscale of the MDEES, was negatively correlated with this FC ($\beta = -0.29$, $P = 0.02$). Likewise, a significant linear trend was found, with participants in the siblings group that carry G homozygotes having the lowest FC, followed by those with A carriers, non-sibling group with G homozygotes and those with A carriers (P for linear trend < 0.001).

Conclusions: To the best of our knowledge, the current study is the first study that attempted to explain the variations in social characteristics influenced by sibling relationships using multimodal brain MRI techniques. The cortical thickness in the left IPL was higher in participants with siblings, whereas for those without siblings, greater thickness was correlated with higher quality of one's social network. These results suggest that IPL is closely related to social relationships and that having a sibling may improve social network quality. As the correlation between IPL cortical thickness and other social characteristics, including prosocial tendencies and empathy, was not significant, we may conclude that those social characteristics are modulated by more complex brain mechanisms accompanying several brain regions.

In the FC analysis, we found that the FC in the mirror neuron

network of IPL and central operculum, which is associated with human social and empathic behaviors, was stronger in the sibling group. This FC also showed positive correlation with altruistic prosocial tendencies. These results suggest that the difference in sociality may be accompanied with functional variations.

Although the directions of the modulation effect of a common SNP in the *OXTR* were supported by previous research, we did not detect a modulation effect of the SNP in the sibling group alone. This may suggest that the genetic modulation might not be dependent on the interactions between siblings.

Keywords: Prosocial behavior, sociality, empathy, only child, sibling relationship, magnetic resonance imaging

Student number: 2012-23107